

33333


 UNIWERSYTET  
 MEDYCZNY  
 W ŁODZI

 Zakład Farmakodynamiki  
 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
 90-151 Łódź, ul. Muszynskiego 1

Dział Obsługi Rady ds. Doktorantów

Prof. dr hab. n. farm. Jolanta Zawilska

07. 11. 2023

Łódź, 2023.11.06

RND/RDNM-5920-H40/23/7/23

## Recenzja

osiągnięć naukowych oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Pani dr n. med. Alicji Chrzanowskiej z Katedry i Zakładu Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w sprawie nadania jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

### Przebieg kariery zawodowej

Pani Alicja Chrzanowska w 2000 r. ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) uzyskując stopień mgr farmacji. W tym samym roku podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Biochemii I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała z wyróżnieniem w 2008 r. na Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy doktorskiej pt. Zmiany aktywności i ekspresji arginazy w marskości i pierwotnym raku wątroby. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Anna Barańczyk-Kuźma. W latach 2008-2015 Habilitantka pracowała na etacie adiunkta naukowo-dydaktycznego w Katedrze i Zakładzie Biochemii I Wydziału Lekarskiego WUM. Od listopada 2017 r. ponownie pracuje na tym samym etacie. Habilitantka czterokrotnie uczestniczyła w tygodniowych szkoleniach w ramach Letniego Uniwersytetu CEEPUS w Chorwacji. W 2022 roku odbyła dwutygodniowy staż naukowy w Molecular Epidemiology Laboratory, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London.

### Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr Alicji Chrzanowskiej przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje 11 publikacji o łącznej wartości IF 5,247 i punktacji MNiSW - 109, oraz 15 komunikatów zjazdowych (w tym 7 ze zjazdów międzynarodowych). Po uzyskaniu

stopnia doktora Habilitantka opublikowała 24 prace (w 7 z nich była pierwszym autorem), w tym 4 prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego. Łączny IF publikacji wynosi 88,811, a punktacja MNiSW/MEiN – 1888. Była także autorką 4 komunikatów ze zjazdów międzynarodowych.

Liczba cytowań (wg bazy Web of Science/Scopus) z dnia 02.03.2023, bez autocytowań, wynosi **313**, a indeks Hirscha **10**.

Na uwagę zasługuje współpraca dr Chrzanowskiej z licznymi ośrodkami naukowymi, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi.

Habilitantka uczestniczyła w realizacji następujących projektów badawczych:

#### Projekty finansowane przez WUM

- 2005-2006, Projekt młodego badacza 1WK/3E125 „Rola izoenzymów arginazy w patogenezie chorób wątroby”, kierownik projektu;
- 2007-2008, Projekt promotorski 1WK/WP3/07 „Ekspresja arginazy w marskości i raku wątrobowo-komórkowym”; główny wykonawca;
- 2014-2015, Projekt własny nr 1WK/N/2013/2014 „Glutaminoliza jako szlak kluczowy dla przeżycia i proliferacji komórek raka jelita grubego w warunkach obniżonej dostępności tlenu”; wykonawca projektu.

#### Grant KBN

- 2005-2007, Projekt badawczy promotorski nr 0779/P05/2005/29 „Changes in arginase activity and expression in cirrhosis and hepatocellular carcinoma”; kierownik projektu.

Habilitantka była laureatką 10 nagród zespołowych JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Chrzanowska pełni/pełniła funkcje promotora pomocniczego w następujących przewodach doktorskich:

- 2018 r. lek. Leszek Kraj, „Zmiany metabolizmu L-argininy u dzieci z astmą Oskrzelową”, Klinika Onkologii UCK WUM;
- Kawthar Safi, “The Role of Chemotherapy-induced Exosomes in Pancreatic Cancer”, Szkoła Doktorska WUM;



- mgr Paulina Strzyga, „Badanie mechanizmów aktywności cytotoksycznej pochodnych tiomocznika”, Katedra i Zakład Biochemii WUM.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Na osiągnięcie naukowe Habilitantki pt. Ocena potencjału cytotoksycznego nowych koniugatów fluorochinolonów z kwasami tłuszczowymi oraz ich wpływu na metabolizm komórek nowotworowych i bakteryjnych składa się cykl 4 oryginalnych, wieloautorskich publikacji pełnotekstowych:

**H1.** Chrzanowska A, Roszkowski P, Bielenica A, Olejarz W, Stępień K, Struga M. Anticancer and antimicrobial effects of novel ciprofloxacin fatty acids conjugates. *Eur. J. Med. Chem.* 2020; 185:1–11. IF = 6,514; Punkty MEiN = 140.

**H2.** Chrzanowska A, Olejarz W, Kubiak-Tomaszewska G, Ciechanowicz A, Struga M. The Effect of Fatty Acids on Ciprofloxacin Cytotoxic Activity in Prostate Cancer Cell Lines – Does Lipid Component Enhance Anticancer Ciprofloxacin Potential? *Cancers (Basel)* 2022; 87:905–917. IF = 6,575; Punkty MEiN = 140.

**H3.** Chrzanowska A, Struga M, Roszkowski P, Koliński M, Kmiecik S, Jałbrzykowska K, Zabost A, Augustynowicz-Kopeć E, Wrzosek M, Stefańska J, Bielenica A. The effect of conjugation of ciprofloxacin and moxifloxacin with fatty acids on their antibacterial and anticancer activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(11):1-28. IF = 6,208; Punkty MEiN = 140.

**H4.** Chrzanowska A, Kurpios-Piec D, Żyżyńska-Granica B, Kiernożek-Kalińska E, Lay WX, Ciechanowicz A, Struga M. Anticancer activity and metabolic alteration in colon and prostate cancer cells by novel moxifloxacin conjugates with fatty acids. *Eur. J. Pharmacol.* 2023; 940:1-12. IF = 5,195; Punkty MEiN = 100.

**Sumaryczny wynik punktacji IF i MEiN publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi odpowiednio: IF 24,492, MEiN 520 pkt.**

**W autoreferacie dr Alicja Chrzanowska podaje „Jako pierwsza autorka wszystkich wymienionych publikacji wchodzących w skład cyklu byłam twórcą hipotezy badawczej, analizowałam i interpretowałam wyniki i przygotowywałam pierwotną i ostateczną wersję manuskryptu”. Powyższa informacja nie odzwierciedla w pełni rzeczywistego wkładu autorskiego Habilitantki.**

We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem.

Publikacja H1. Autor korespondencyjny – Anna Bielenica. **Koncepcja pracy – Alicja Chrzanowska. Przygotowanie pierwotnego manuskryptu – Alicja Chrzanowska. Przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów - Alicja Chrzanowska.**

Publikacja H2. **Autor korespondencyjny - Alicja Chrzanowska.** Koncepcja pracy - Marta Struga i **Alicja Chrzanowska. Przygotowanie pierwotnego manuskryptu – Alicja Chrzanowska.** Przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów - Wioletta Olejarz, Grażyna Kubiak-Tomaszewska, Andrzej K. Ciechanowicz, Marta Struga.

Publikacja H3. Autorzy korespondencyjni - Piotr Roszkowski i Anna Bielenica. Koncepcja pracy - Marta Struga i Piotr Roszkowski. **Przygotowanie pierwotnego manuskryptu - Anna Bielenica i Alicja Chrzanowska. Przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów - Anna Bielenica i Alicja Chrzanowska.**

Publikacja H4. Autor korespondencyjny – Dagmara Kurpios-Piec. **Koncepcja pracy - Alicja Chrzanowska i Marta Struga. Przygotowanie pierwotnego manuskryptu - Alicja Chrzanowska.** Przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów – Marta Struga.

Celem badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego była analiza działania cytotoksycznego nowo zsyntetyzowanych koniugatów dwóch antybiotyków z grupy flurochinolonów, cyprofloksacyny (II generacja) i moksyfloksacyny (IV generacja), z kwasami tłuszczowymi o różnej długości łańcucha oraz liczbie i położeniu wiązań podwójnych na komórki raka jelita grubego i prostaty. Ponadto badano działanie przeciwbakteryjne koniugatów na wybrane szczepy bakteryjne: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia hirae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Wybór fluorochinolonów jako podstawowego elementu strukturalnego koniugatów był podyktowany szczególnymi właściwościami tej grupy antybiotyków. Oprócz działania bakteriobójczego w wyniku hamowania aktywności gyrazy DNA i



topoizomerazy IV, w badaniach *in vitro* wykazano, że fluorochinolony mogą indukować apoptozę, hamować cykl komórkowy, wpływać na biogenezę miRNA oraz transformację komórek nabłonkowych w mezenchymalne i macierzyste, zaburzać bioenergetykę mitochondrialną i indukować stres oksydacyjny, a także hamować proces inwazji i migracji komórek nowotworowych.

W autoreferacie Habilitantka podkreśla rolę zmian metabolizmu lipidów w komórkach nowotworowych jako procesu zaangażowanego w progresję guza. Cząsteczki lipidowe w tkance nowotworowej są wykorzystywane wielokierunkowo – do budowy błon, w sygnalizacji międzykomórkowej oraz jako materiał energetyczny dla szybko proliferujących komórek. Uważa się, że zmiany metabolizmu lipidów wpływają na wiele procesów komórkowych, takich jak wzrost, autofagia, apoptoza lub nekroza, czy też lekooporność.

Badania, wyniki których składają się na osiągnięcie naukowe, zostały przeprowadzone *in vitro* na hodowlach komórkowych. W przypadku nowotworu prostaty były to linie pochodzenia nabłonkowego niewrażliwe na terapię hormonalną - PC3 i LNCaP oraz DU145 – wrażliwa na terapię hormonalną. W badaniach ukierunkowanych na raka okrężnicy wykorzystano linie komórkowe pierwotnego i przerzutowego nowotworu, odpowiednio SW480 i SW620. Jako kontrole zastosowano nienowotworogenną linię komórkową keratynocytów skóry – HaCaT oraz linię RWPE-1 pochodzącą z nabłonka gruczołu krokowego.

**Publikacje H1 i H2** przedstawiają wyniki badań 9 koniugatów cyprofloksacyny z kwasami tłuszczowymi. Badane związki działały proapoptotycznie i cytotoksycznie na komórki nowotworowe oraz hamowały sekrecję IL-6. Nie były toksyczne wobec komórek prawidłowych. Analiza wyników badań proteomicznych komórek PC3 i komórek prawidłowych wykazała znaczący wpływ koniugatów na białka uczestniczące w transporcie, sygnalizacji, magazynowaniu, anabolizmie i katabolizmie lipidów. Koniugaty cyprofloksacyny z amidami krótkołańcuchowych kwasów, krotonowym i sorbowym, wywierały silne działanie bakteriobójcze wobec *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* i *Escherichia coli*.

**Publikacje H3 i H4** przedstawiają wyniki badań 16 koniugatów moksyfloksacyny z kwasami tłuszczowymi w zakresie aktywności cytotoksycznej i przeciwbakteryjnej. Badania cytotoksyczności przeprowadzono na liniach komórkowych PC3, SW480,

SW620 oraz HaCaT. Większość związków hybrydowych wywierała silniejsze działanie cytotoksyczne i antyproliferacyjne na nowotworowe linie komórkowe niż lek referencyjny – cisplatyna, jednocześnie nie wpływając na przeżywalność komórek nienowotworowych linii HaCaT. Testowane związki zwiększały aktywność kaspazy 3/7 i indukowały proces apoptozy. Ponadto hamowały aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B oraz sekrecję IL-6. Koniugaty moksyflokscyny z kwasem stearynowym i oktadekanowym wpływały na cykl komórkowy linii SW460 i SW620, zwiększając liczbę komórek w fazie sub-G1 i G0/G1. Analiza metaboliczna działania związku będącego połączeniem moksyflokscyny z kwasem oleinowym wykazała, że wywołuje on zmiany w przemianach kwasu arachidonowego i cholesterolu.

Analogicznie jak w przypadku koniugatów cyproflokscyny, najsilniejsze działanie na wybrane bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne wywierały połączenia moksyflokscyny z amidami krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Na szczególną uwagę zasługują wyniki badań nad lekoopornym szczepem prątków gruźlicy 210, które wykazały wysoką wrażliwość bakterii na działanie koniugatów moksyflokscyny z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi o średniej i dużej długości łańcucha węglowego.

Badania, których wyniki wchodzą w zakres osiągnięcia naukowego dr Alicji Chrzanowskiej, wpisują się w nurt szeroko prowadzonych prac nad nowymi związkami, które mogą być wykorzystane w prewencji bądź terapii nowotworów, w szczególności lekoopornych.

### **Działalność dydaktyczna**

Dr Alicja Chrzanowska jest aktywnym nauczycielem akademickim. W latach 2002-2006 r. Habilitantka prowadziła ćwiczenia i seminaria ze studentami Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM. Od 2006 r. prowadzi ćwiczenia z Biochemii dla studentów II roku Oddziału English Division - Medicine oraz English Dentistry Division, natomiast od 2012 r. uczestniczy w organizacji i prowadzeniu zajęć ćwiczeniowych, seminaryjnych, a od 2018 również wykładów z biochemii dla studentów II roku Oddziału English Division – Medicine oraz English Dentistry Division WUM.

Za szczególne zasługi dla oświaty i wychowania dr Alicja Chrzanowska w 2022 roku została uhonorowana Medalem Komisji Edukacji Narodowej.



## Działalność organizacyjna

Od 2004 r. dr Alicja Chrzanowska jest członkiem Izby Aptekarskiej w Warszawie.

Od 2018 r. jest członkiem bazy ekspertów NAWA oraz komisji egzaminacyjnej z biologii kandydatów z bloku wschodniego na Warszawski Uniwersytet Medyczny.

W latach 2007-2009 i 2012-2015 była członkiem komisji socjalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

## Wniosek końcowy

Po przeanalizowaniu przedstawionego dorobku naukowego i dydaktyczno-organizacyjnego stwierdzam, że **dr Alicja Chrzanowska zasadniczo spełnia wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne określone na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.).

O dojrzałości naukowej i potencjale twórczym badacza w znaczącym stopniu świadczy zdolność do formułowania hipotez badawczych, a następnie ich weryfikacji. W świetle moich wątpliwości dotyczących wiodącego udziału Habilitantki w powstanie koncepcji przeprowadzonych badań składających się na cykl przedkładam Wysokiej Komisji wniosek o dopuszczenie Pani dr Alicji Chrzanowskiej do udziału w części posiedzenia habilitacyjnego.

*Jolanta Ławieńska*