

Białystok, 3 czerwca 2019 r.

Komisja Habilitacyjna powołana
przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów
w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego
dr n. med. Katarzyny Niemirowicz-Laskowskiej

Rada Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Uzasadnienie uchwały w sprawie nadania dr n. med. Katarzynie Niemirowicz-Laskowskiej
stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Komisja Habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący: prof. dr hab. Marek Gniadkowski
Sekretarz: dr hab. Michał Ciborowski
Recenzenci: prof. dr hab. Grażyna Olchowik
prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz (nieobecny)
dr hab. Agnieszka Błachnio-Zabielska
Członkowie: prof. dr hab. Lidia Brydak
prof. dr hab. Krzysztof Sobolewski

zapoznała się z dokumentacją oraz nadesłanymi recenzjami oceniającymi dorobek naukowy,
dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Katarzyny Niemirowicz-Laskowskiej.

Przedstawione opinie Recenzentów potwierdzają znaczącą wartość przedstawionego do oceny dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego, a także dojrzałość naukową Kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Komisja ustaliła co następuje:

I. Dane biograficzne i informacje ogólne o Habilitantce

Dr n. med. Katarzyna Niemirowicz-Laskowska jest absolwentką dwóch Wydziałów: Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku oraz Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Tytuł magistra chemii uzyskała w 2011 roku, a magistra analityki medycznej w 2012 roku. W latach 2011-2014 w ramach studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod opieką Prof. dr hab. Haliny Car oraz dr Agnieszki Z. Wilczewskiej (promotor pomocniczy z Uniwersytetu w Białymstoku) prowadziła badania naukowe uzyskując w 2014 roku stopień naukowy dr. nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena efektów działania nanocząstek magnetycznych jako nośników leków w modelach doświadczalnych”.

W latach 2013-2018 była zatrudniona w kierowanej przez Prof. dr hab. Roberta Buckiego Samodzielnej Pracowni Technik Mikrobiologicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na początku na stanowisku starszego technika (2013-2014), później specjalisty naukowo-technicznego (2014-2015), a następnie adiunkta naukowego (2015-2018). Od października 2018 jest zatrudniona jako adiunkt naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, kierowanym przez Prof. dr hab. Halinę Car. Dodatkowo, na uwagę zasługuje fakt, iż od października 2014 jest wolontariuszem w Pracowni Mikrobiologii Działu Diagnostyki Laboratoryjnej w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym im. J. Śniadeckiego w Białymstoku.

Osiągnięcia naukowe Habilitantki były wielokrotnie nagradzane przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz przez instytucje zewnętrzne w tym Fundację Naukową Polpharmy, Fundację na rzecz Nauki Polskiej oraz Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Habilitantka jest aktywnym członkiem krajowych oraz międzynarodowych towarzystw naukowych – Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Amerykańskiego Towarzystwa Mikrobiologicznego

(ASM) oraz Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Chemicznego w którym od wielu lat jest członkiem zarządu i obecnie już drugą kadencję pełni funkcję skarbnika.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Katarzyny Niemirowicz-Laskowskiej obejmuje 35 publikacji w tym 22 prace oryginalne i 13 prac poglądowych, 3 patenty oraz liczne doniesienia zjazdowe prezentowane na konferencjach polskich i zagranicznych. Prace te posiadają **łącznie IF=101,627 (1000 punktów MNiSW)**. Liczba cytowań wg Web of Science wynosi **547**, natomiast **indeks Hirscha** wynosi **11**. Recenzenci podkreślili fakt znaczącego wkładu Habilitantki w prace, których wyniki badań zostały opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach oraz spójność dorobku naukowego dotyczącego przede wszystkim prac koncentrujących się na zastosowaniach nanocząstek magnetycznych jako systemów dostarczania substancji biologicznie aktywnych oraz narzędzi diagnostycznych.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789).

Na osiągnięcie naukowe, zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych, składa się cykl czterech prac oryginalnych pod tytułem: „Nanocząstki magnetyczne jako efektywne transportery związków o aktywności błonowej”. Prace te zostały opublikowane w latach 2015-2016, w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, o łącznym współczynniku oddziaływania Impact Factor **18,551** i liczbie punktów MNiSW **145,00**. Prace te były cytowane **69** razy.

We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej także autorem korespondencyjnym, a znaczący Jej udział został potwierdzony pisemnymi oświadczeniami wszystkich współautorów.

Recenzenci podkreślili fakt, że przedstawione prace są spójne tematycznie, a przeprowadzone badania określające możliwość zastosowania nanocząstek magnetycznych jako nośników substancji wykazujących błonowy mechanizm działania wpisują się w obecne potrzeby nowoczesnej medycyny obejmując problematykę związaną z poszukiwaniem nowej klasy leków o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwnowotworowym.

W pierwszej publikacji z cyklu prac przedstawionych do recenzji, pt.: „Bactericidal activity and biocompatibility of ceragenin-coated magnetic nanoparticles” opublikowanej w *Journal of Nanobiotechnology* (2015) 13:32, wyniki badań wykazały, że immobilizacja peptydów przeciwbakteryjnych za pomocą wiązań kowalencyjnych zwiększa ich aktywność przeciwdrobnoustrojową. Zsyntetyzowane nanocząstki zostały dokładnie scharakteryzowane pod względem ich właściwości fizykochemicznych stosując w tym celu nowoczesne techniki pomiarowe: transmisyjną mikroskopię elektronową, spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera, różnicową kalorymetrię skaningową oraz analizę termogravimetryczną. Morfologię bakterii poddanych działaniu nanosystemu MNP-CSA-13 oceniano stosując mikroskopię sił atomowych. W pracy stwierdzono, że immobilizacja CSA-13 do powierzchni nanocząstek magnetycznych zwiększa efektywność bójczą tych cząsteczek w stosunku do bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, a uwalnianie cerageniny jest zależne od zmiany pH środowiska co pozwala na kontrolę tego procesu oraz na możliwość zastosowania nanosystemu zarówno w terapii miejscowej np. eradykacja *H. pylori* w żołądku (pH kwaśne – burst effect) bądź ogólnoustrojowej (pH neutralne – stopniowe uwalnianie). Prof. Szkaradkiewicz zauważył, że w pracy obserwuje się maksymalny efekt bójczy wobec badanych szczepów w przypadku nanosystemu MNP-CSA, z jednoczesną sugestią, iż w ostatecznej ocenie aktywności bójczej przydatnym byłoby umieszczenie informacji o wartości MIC/MBC oraz MBIC w przypadku analizy wpływu na biofilm. Prof. Olchowik zaznaczyła, iż w publikacji wykazano także, iż kompleks MNP-CSA-13 ma zdolność do zaburzania metabolizmu bakterii oraz ich podziałów a immobilizacja CSA-13 na powierzchni nanosystemów zwiększa efektywność ceragenin do eradykacji bakterii w obecności płynów ustrojowych bardziej niż związki w formie wolnej co jest niezwykle istotne w aspekcie zastosowania tych systemów w terapii miejscowej. Z kolei Dr hab. Agnieszka Błachnio-Zabielska podkreśliła, że obserwowany efekt może być wynikiem synergistycznego oddziaływania pomiędzy badanymi związkami. Przeprowadzona analiza aktywności hemolitycznej wykazała, że proponowany nanosystem nie wpływał na przepuszczalność błony komórkowej erytrocytów.

W drugiej pracy pt: "Magnetic nanoparticles enhance the anticancer activity of cathelicidin LL-37 peptide against colon cancer cells” opublikowanej w *International Journal of Nanomedicine* (2015) 10:3843-53 Habilitantka wraz z współpracownikami oceniała aktywność przeciwnowotworową związków z grupy analogów kationowych peptydów przeciwbakteryjnych w formie wolnej i zimmobilizowanej na powierzchni zsyntetyzowanych nanoukładów. W swojej recenzji prof. dr hab. Grażyna Olchowik podkreśliła, iż wyniki przeprowadzonych badań wskazują na możliwość

wykorzystania MNPs jako nośników peptydu LL-37 i jego analogów w kontrolowaniu równowagi między terapeutycznym i toksycznym działaniem peptydów przeciwdrobnoustrojowych na tkankę nowotworową i otaczające ją środowisko. Recenzenci zauważyli również, iż otrzymane wyniki badań wskazują, że w niektórych przypadkach nowotworów, zastosowanie peptydu LL-37 może przyczynić się do poprawy efektów leczenia pacjentów, poprzez koniugowanie go z lekami standardowo stosowanymi w terapii. Przedstawione w publikacji wyniki wskazują na możliwość zastosowania tego peptydu jako cząstki naprowadzającej w terapii celowanej. Z kolei w zakresie oceny aktywności przeciwnowotworowej wykazano, że nanosystemy sfunkcjonalizowane naturalnym peptydem LL-37 w porównaniu do niezimmobilizowanej cząsteczki ludzkiej katelicyny w sposób istotny hamują proliferację oraz indukują apoptozę w komórkach gruczolaka jelita grubego linii DLD-1 i HT-29. Prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz zauważył, iż wartym byłoby przeprowadzenie dodatkowych badań obejmujących między innymi: ocenę ekspresji wybranych genów odpowiedzialnych za proces proliferacji i apoptozy oraz aktywności nanosystemów w stosunku do komórek fizjologicznych.

W kolejnej pracy pt. „Core-shell magnetic nanoparticles display synergistic antibacterial effects against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* when combined with cathelicidin LL-37 or selected ceragenins” opublikowanej w *International Journal of Nanomedicine* (2016) 11:5443-5455 wykazały, że nanocząstki magnetyczne otoczone powłoką złota, aminosilanu lub polimerową z terminalnymi grupami IV-rzędowej soli amoniowej mogą być wykorzystane jako środki wspomagające terapię związkami o aktywności błonowej, tj. peptydy przeciwbakteryjne (LL-37) i ich analogi (CSA-13, CSA-131) oraz antybiotyki (wankomycyna i kolistyna) w stosunku do lekoopornych drobnoustrojów chorobotwórczych z grupy bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Wykazano pozytywne działanie terapii skojarzonej obejmującej nanomateriały i wybrane antybiotyki zarówno w stosunku do drobnoustrojów znajdujących się w formie planktonicznej jak i biofilmu. Dr hab. Agnieszka Błachnio-Zabielska wskazała, iż w dobie rosnącej lekooporności, szczególnie istotne jest wspomaganie terapii drobnoustrojów tworzących biofilm, które to wykazują niską wrażliwość na stosowane leczenie. Prof. Olchownik podkreśliła, iż zaproponowane połączenie nanocząstek ze związkami charakteryzującymi się błonowym mechanizmem działania, w tym przedstawicielami kationowych peptydów przeciwbakteryjnych oraz klasycznych antybiotyków, sugeruje nowatorski sposób leczenia i zapobiegania zakażeniom powodowanym przez patogeny wykazujące fenotyp wielolekooporny. Z kolei Prof. Szkaradkiewicz zwrócił uwagę, że praca dokumentuje istotne oddziaływanie przeciwbakteryjne ceragenin oraz niewielką aktywność proponowanych nanocząstek

typu rdzeń - powłoka, gdy są stosowane osobno. Natomiast w przypadku ich kombinacji obserwuje się synergistyczny bądź addytywny efekt wzajemnego oddziaływania. Powyższe dane umocniłyby wykazanie w pracy także poszczególnych wartości MIC analizowanych preparatów oraz zastosowanie szczepów wzorcowych.

W ostatniej publikacji z cyklu pt. "Magnetic nanoparticles as a drug delivery system that enhance fungicidal activity of polyene antibiotics" opublikowanej w *Nanomedicine* (2016) 12(8):2395-2404 przedstawiono syntezę, analizę fizykochemiczną oraz aktywność przeciwgrzybiczą nanosystemów na bazie nanocząstek tlenku żelaza z powłoką aminosilanową sfunkcjonalizowanych antybiotykami polienowymi (amfoterycyną B lub nystatyną). Prof. Szkaradkiewicz podkreślił, iż przedstawione dane dokumentują zwiększoną aktywność antybiotyków w formie zimmobilizowanej w stosunku do analizowanych szczepów *Candida*. Prof. Grażyna Olchowik zwróciła uwagę na fakt, iż zwiększoną aktywność badanych nanosystemów stwierdzono także w obecności ropy. Natomiast otrzymane wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zastosowanie nanocząstek magnetycznych jako nośników obecnie stosowanych antybiotyków daje nowe możliwości ich zastosowania w leczeniu infekcji grzybiczych. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano, że zastosowanie antybiotyków polienowych w formie zimmobilizowanej na powierzchni nanocząstek wykazuje zdolność do prewencji, eradykacji oraz zmniejszenia żywotności grzybów *Candida* sp. będących w formie biofilmu. Jak zaznaczyła Dr hab. Agnieszka Błachnio-Zabielska, proces immobilizacji zwiększył zdolność amfoterycyny B do inaktywacji katalazy Cat-1, co ma ogromne znaczenie w zwalczaniu zjawiska oporności grzybów na antybiotyki polienowe.

W podsumowaniu dr hab. Agnieszka Błachnio-Zabielska podkreśliła, że „na podstawie przeprowadzonych doświadczeń udowodniono, że nanocząstki na bazie tlenku żelaza z powłoką aminosilanową bądź metaliczną są dobrymi kandydatami jako nośniki leków w terapii celowanej, a funkcjonalizacja ich powierzchni związkami o aktywności błonowej daje potencjał do wygenerowania nowej klasy leków przeciwdrobnoustrojowych i przeciwnowotworowych”. Powyższe zostało poparte przez Prof. Grażynę Olchowik, która stwierdziła także, iż otrzymane w cyklu prac wyniki badań wskazują na „możliwość wykorzystania zsyntetyzowanych nanosystemów do wytworzenia nowej klasy leków o aktywności plejotropowej obejmującej zarówno spektrum przeciwdrobnoustrojowe jak i przeciwnowotworowe”. Z kolei Prof. Andrzej Szkaradkiewicz w przedłożonym podsumowaniu podkreślił, iż habilitantka „rozwicka żywą działalność zawodową oraz interesujący, prezentujący wiele

powtórzeń dorobek obejmujący publikacje o wysokim standardzie”. Jednakże, ze względu na wymienione w recenzji uwagi, ostateczną decyzję pozostawił wysokiej Komisji Habilitacyjnej.

Wszyscy recenzenci zwrócili uwagę, że badania prowadzone przez Habilitantkę cechuje konsekwencja podejmowania ukierunkowanych działań oraz coraz bardziej zaawansowane badania doświadczalne z zakresu zastosowania nanocząstek na bazie tlenku żelaza w terapii celowanej. Powyższe ma również odzwierciedlenie w realizacji przez Habilitantkę grantów badawczych przyznanych w ramach konkursów Narodowego Centrum Nauki (PRELUDIUM oraz SONATA), a także naukowej fundacji Polpharmy.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

W czasie studiów doktoranckich Habilitantka prowadziła zajęcia dydaktyczne z Farmakologii dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej UM w Białymstoku. Prowadziła również zajęcia z biochemii w formie ćwiczeń laboratoryjnych dla studentów w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej UM w Białymstoku. Ponadto jest promotorem pomocniczym w dwóch realizowanych przewodach doktorskich. Była powołana jako recenzent 2 prac magisterskich obronionych w 2018 roku na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku i trzech realizowanych w latach 2016-2018 w Instytucie Chemii na Uniwersytecie w Białymstoku. Ponadto Habilitantka jest recenzentem publikacji w wysoko punktowanych czasopismach oraz projektów w ramach dotacji statutowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W zakresie popularyzacji nauki w latach 2013-2015 opracowała koncepcję i prowadziła zajęcia dla uczestników Uniwersytetu Zdrowego Przedszkolaka. Brała czynny udział w organizacji Festiwalu Nauki i Sztuki. Recenzenci zauważają również, że Habilitantka brała udział w organizacji wielu konferencji naukowych. Wartym podkreślenia jest także fakt, iż dr Niemirowicz-Laskowska koordynowała prace związane z powstaniem Samodzielnej Pracowni Technik Mikrobiologicznych i Nanobiomedycznych powołanej w ramach Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego. Reasumując, działalność dydaktyczno-organizacyjna dr n. med. Katarzyny Niemirowicz-Laskowskiej odpowiada wymogom stawianym samodzielnym pracownikom naukowym.

V. Wniosek końcowy

Podsumowując istotną działalność naukową udokumentowaną publikacjami o wysokim współczynniku oddziaływania – łączny IF=101,627 (1000 punktów MNiSW) i dużym zainteresowaniu środowiska naukowego - indeks Hirscha 11, a także działalność organizacyjną i dydaktyczną Habilitantki Recenzenci w osobie dr hab. Agnieszki Błachnio-Zabielskiej oraz Prof. Grażyny Olchowik wnioskowali do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Natomiast Prof. Andrzej Szkaradkiewicz pozostawił swoją decyzję wysokiej Komisji Habilitacyjnej.

Pozostali członkowie Komisji, Prof. Lidia Brydak oraz Prof. Krzysztof Sobolewski, również wysoko ocenili dorobek naukowy i organizacyjny kandydatki oraz sukcesy w pozyskiwaniu grantów naukowo-badawczych wnioskując do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Na podstawie przedstawionych recenzji, autoreferatu, opisu osiągnięć naukowych oraz pozytywnego wyniku głosowania członków Komisji Habilitacyjnej stwierdzamy, że osiągnięcia dr n. med. Katarzyny Niemirowicz-Laskowskiej spełniają kryteria określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r. poz. 1789).

W związku z powyższym Komisja zwraca się do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr n. med. Katarzynie Niemirowicz-Laskowskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

W imieniu Komisji

dr hab Michał Ciborowski

Sekretarz Komisji





prof. dr hab. Marek Gniadkowski

Przewodniczący Komisji