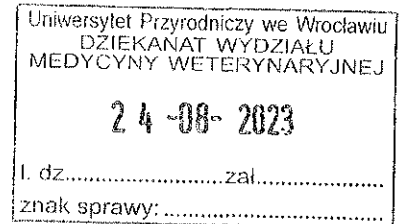


Olsztyn, 20.08.2023

Prof. dr hab. Andrzej Rychlik  
Katedra Diagnostyki Klinicznej  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej  
UWM w Olsztynie



## OCENA

dorobku naukowego, dydaktycznego i rozprawy habilitacyjnej pt. „Eksperymentalne terapie nowotworów otrzewnej na modelach komórkowych oraz modelu zwierzęcym świni domowej (*Sus scrofa domestica*)” **dr. wet. Agaty Mikołajczyk-Martinez** w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Recenzja została wykonana w oparciu o dostarczoną dokumentację i dotyczy weryfikacji osiągnięć dr wet. Agaty Mikołajczyk-Martinez w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych, w dyscyplinie weterynaria, w świetle wymagań określonych w art. 219 ustawy z dnia 18 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, w ramach postępowania wszczętego przez Radę Doskonałości Naukowej.

### Informacje ogólne – przebieg pracy naukowej

Dr wet. Agata Mikołajczyk-Martinez uzyskała dyplom lekarza weterynarii 21.02.2012 na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Stopień doktora nauk rolniczych w dyscyplinie weterynaria uzyskała na podstawie rozprawy doktorskiej: „Rola fimbrii typu 1 w adhezji i inwazji oraz przeżywalności i cytotoksyczności pałeczek *Salmonella Gallinarum* i *Salmonella Enteritidis* wobec kurzych linii komórkowych” 28.06.2022 na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Promotorem rozprawy był prof. dr hab. Maciej Ugorski. Habilitantka od 01.10.2014 została zatrudniona na stanowisku asystenta a od 01. 09.2022 do obecnej chwili na stanowisku adiunkta w Katedrze Biochemii i Biologii Molekularnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej

Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Obecnie przebywa na urlopie naukowym. Ponadto od 01.10.2022 jest zatrudniona w Katedrze Chemii i Biologicznej i Bioobrazowania Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej na stanowisku adiunkta badawczego finansowanego z środków Norweskiego Mechanizmu Finansowego, projekt GRIEG.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Na przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, zgodnie z art. 219 ust1pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, składa się cykl powiązanych tematycznie czterech publikacji opatrzonych wspólnym tytułem: „Eksperymentalne terapie nowotworów otrzewnej na modelach komórkowych oraz modelu zwierzęcym świni domowej (*Sus scrofa domestica*)”. Publikacje ukazały się w latach 2018-2022 w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) prac wynosi 12,968 a łączna punktacja MNiSW to 240. Dr wet. Agata Mikołajczyk-Martinez jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym trzech publikacji składających się na oceniane osiągnięcie naukowe. Zgodnie z oświadczeniami współautorów prac Habilitantka pełniła wiodącą rolę w opracowaniu koncepcji badań, układu eksperymentalnego, metodyki, analizy wyników oraz opracowania manuskryptów. W ostatniej publikacji jest drugim autorem, ale z zaznaczeniem o współrzednym udziale z pierwszym autorem tej pracy.

W skład wymienionego cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. Mikołajczyk, A.; Khosrawipour, V.; Schubert, J.; Grzesiak, J.; Chaudhry, H.; Khosrawipour, T. Effect of Liposomal Doxorubicin in Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Journal of Cancer* 2018, 9, 5. doi: 10.7150/jca.26860 (IF=3,182; 30 pkt. MNiSW)
2. Mikołajczyk, A.; Khosrawipour, T.; Kulas, J.; Migdal, P.; Arafkas, M.; Nicpon, J.; Khosrawipour, V. The Structural Effect of High Intensity Ultrasound on Peritoneal Tissue: A Potential Vehicle for Targeting Peritoneal Metastases. *BMC Cancer* 2020, 20, 481, doi:10.1186/s12885-020-06981-4. (IF=4,430; 100pkt. MNiSW)
3. Mikołajczyk, A.; Khosrawipour, V.; Lau, H.; Li, S.; Migdal, P.; Labbé, M.K.; Kielan, W.; Nicpon, J.; Stieglitz, S.; Khosrawipour, T. Exploring the Potential of

Taurolidine in Inducing Mobilization and Detachment of Colon Cancer Cells: A Preliminary in-Vitro Study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2022, 23, 38, doi:10.1186/s40360-022-00572-8. (IF=2,605; 70pkt. MEiN)

4. Thelen, S.; Mikolajczyk-Martinez, A.; Diakun, A.; Khosrawipour, T.; Zielinski, K.; Nicpoń, J.; Kielbowicz, Z.; Prządka, P.; Liszka, B.; Kuroпка, P.; Li, S.; Lau, H.; Kielan, W.; Khosrawipour, V. Evaluating the Concept of Gas-based Intraperitoneal Hyperthermia beyond 43°C in the Treatment of Peritoneal Metastasis: A Pilot Study. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2022, 24 (6), 1–9. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11687>. (IF=2,75; 40pkt. MEiN)

Habilitantka uzyskała odpowiednie zgody komisji bioetycznej na zrealizowane badania.

Tematyka przedstawionych do oceny publikacji jest merytorycznie spójna i odzwierciedla główne zainteresowania naukowe Habilitantki. Podstawowym celem w przedstawionym cyklu prac było opracowanie i wykazanie możliwości klinicznego zastosowania innowacyjnej metody leczenia nowotworów otrzewnej. Podjęte przez Kandydatkę zagadnienie badawcze posiada duże znaczenie poznawcze i aplikacyjne, gdyż śródtrzewnowy rozsiew nowotworów jest obecnie dużym problemem terapeutycznym u ludzi i zwierząt. Dostępne obecnie metody terapeutyczne wciąż są mało skuteczne i obarczone wieloma komplikacjami. Jedną z głównych przyczyn niepowodzeń leczenia tego typu nowotworów jest brak skutecznej chemioterapii systemowej, wynikającej z braku możliwości osiągnięcia terapeutycznego stężenia leku w otrzewnej. U zwierząt również opisywano rozsiewy nowotworowe w postaci rakowatości oraz mięsakowatości otrzewnej, które powstawały w wyniku przerzutów z nowotworów pierwotnych, przeważnie z obszaru jamy brzusznej. Próby wykazania nowych metod leczenia nowotworów otrzewnej, zwłaszcza z zastosowaniem chemioterapii dootrzewnowej, to szansa na przedłużenie życia u ludzi i zwierząt.

Uwagę Recenzenta zwrócił fakt, że trzy z prezentowanych prac były opublikowane przed obroną pracy doktorskiej. Biorąc jednakże pod uwagę, że w obecnym stanie normatywnym jako osiągnięcia naukowe można przedstawić dorobek naukowy zgromadzony także przed formalnym nadaniem stopnia naukowego doktora, przedstawienie wymienionych wyżej publikacji jako osiągnięcie naukowe jest jak najbardziej uzasadnione. (*Uzasadnienie Rządowego projektu ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, druk sejmowy nr 2446: 50*

<http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/druk.xsp?nr=2446>. Powyższa interpretacja znajduje potwierdzenie w uzasadnieniu projektu nowelizacji Ustawy o Szkolnictwie Wyższym, zgodnie z którym: „Proponowane rozwiązanie usuwa obecnie istniejący wymóg wykazywania w postępowaniu habilitacyjnym jedynie osiągnięć uzyskanych po doktoracie.

W pierwszej publikacji dr Mikołajczyk-Martinez oceniła możliwości zastosowania liposomalnej doksorubicyny (LD) w procedurze wewnątrztrzewnowej podciśnieniowej chemioterapii w areozolu (PIPAC). W omawianej publikacji Autorka dokonała analizy stabilności cząsteczek LD w trakcie wykonywania tej procedury oraz oceniła głębokość ich wnikania w otrzewną. Badania przeprowadzono na modelu *ex vivo* z wykorzystaniem tkanek świni. Habilitantka w omawianej pracy wykazała, że liposomalna doksorubicyna zachowuje swoją integralność w trakcie przeprowadzania procedury PIPAC oraz ograniczone wnikanie doksorubicyny zamkniętej w kapsułach liposomalnych w głąb tkanki otrzewnej.

Przeprowadzone badania mają istotne wartości poznawcze i aplikacyjne. Autorka wykazała, że istnieje możliwość użycia LD w postaci zdeponowanej, z dalszą możliwością jej uwolnienia przy użyciu np. ultradźwięków co wykazała w publikacji 11. Ponadto wykonane przez nią doświadczenie wykazało, że ograniczenie penetracji LD może nieść za sobą korzyści w postaci mniejszej cytotoksyczności wobec tkanek prawidłowych, a uwalnianie może następować w sposób kontrolowany, w miejscach zmienionych nowotworowo. Zdaniem Recenzenta należy podkreślić, że były to pierwsze badania, które obrazowały sposób zachowania się cząsteczek liposomalnych w trakcie przeprowadzania procedury PIPAC oraz analizowały ich stopień wnikania, w porównaniu do roztworu wodnej doksorubicyny.

Druga publikacja wchodząca w skład cyklu dotyczyła analizy zmian w strukturze otrzewnej po zastosowaniu ultradźwięków, które mogą ułatwić wnikanie chemioterapeutyków w głąb otrzewnej, w trakcie stosowania chemioterapii bezpośredniej. Przedstawione badania mają charakter pionierski, gdyż po raz pierwszy dokonują wglądu w mikroskopowe zmiany w strukturze otrzewnej, przy zastosowaniu ultradźwięków o wysokim natężeniu (HIUS). Praca ta stanowi również wyjaśnienie obserwacji zwiększonego wnikania doksorubicyny przy tej metodzie. Zdaniem recenzenta uzyskane wyniki badań przedstawione w tej publikacji posiadają także znaczną wartość aplikacyjną, gdyż wskazują, że HIUS może znacznie poprawić skuteczność terapii nowotworów otrzewnej.

W trzeciej publikacji Autorka dokonała analizy wpływu tauroolidyny na morfologię, mobilizację i zwiększenie zdolności do przerzutów linii komórek ludzkiego raka jelita grubego – HT-29. Ta syntetyczna pochodna tauryny, jest powszechnie podawana jako lek przeciwbakteryjny przy długotrwałym stosowaniu cewników oraz przy leczeniu zapalenia otrzewnej. Istnieją również doniesienia o możliwości stosowania tauroolidyny w terapii przeciwnowotworowej. W omawianej pracy dr Mikołajczyk-Martinez wykazała, niezwykle istotny fakt, że tauroolidyna w określonych stężeniach może wywołać translokację komórek z możliwością ich wtórnej adhezji i proliferacji. Zaproponowany przez habilitantkę, po raz pierwszy w tej pracy, mechanizm ma istotne znaczenie w terapii chorób nowotworowych, gdyż może tłumaczyć wcześniejsze doniesienia o zwiększonej liczbie przerzutów kostniakomięsaka u myszy, po zastosowaniu tego preparatu. Niezwykle istotnym wskazaniem, wynikającym z badań Habilitantki przedstawionych w tej pracy, jest fakt konieczności rozważenia decyzji o stosowaniu tauroolidyny w leczeniu chorób tego nowotworu, a być może i innych typów nowotworów.

Ostatnią pracą składającą się na osiągnięcie naukowe dr wet. Agaty Mikołajczyk-Martinez jest publikacja oceniająca możliwości zastosowania hipertermii gazowej powyżej 43°C w leczeniu nowotworów otrzewnej. Praca ta jest publikacją o największym potencjale klinicznym, bazującą na wcześniejszych pracach eksperymentalnych składających się na recenzowane osiągnięcie naukowe. Badania *in vitro* wskazały górną granicę zastosowanych temperatur, badania *ex-vivo* umożliwiły prześledzenie zakresu przekazywanego ciepła w głąb tkanki a badanie *in vivo* udowodniło, że możliwe jest z technicznego punktu widzenia i bezpieczne dla zwierzęcia przeprowadzenie wewnątrzotrzewnowej hipertermii gazowej o temperaturze do 50°C. W omawianej pracy określono również, jakie zmiany histopatologiczne zachodzą w otrzewnej po zastosowaniu hipertermii gazowej. Zdaniem Recenzenta przedstawione w tej publikacji wyniki badań mają charakter pionierski i po raz pierwszy wskazują na możliwość zastosowania klinicznego hipertermii gazowej w postaci wtłaczania ogrzanego powietrza do jamy brzusznej.

Podsumowując znaczenie badań dr wet Agaty Mikołajczyk-Martinez uważam, że oceniane osiągnięcie naukowe ma charakter nowatorski w aspekcie poznawczym i aplikacyjnym. Analizowane prace zostały zrealizowane z zastosowaniem nowoczesnych metod diagnostycznych. Wyniki omawiane w przedstawionych pracach mają niejednokrotnie charakter pionierski i stanowią istotny wkład

Habilitantki w rozszerzanie dostępnej wiedzy na temat możliwości zastosowania innowacyjnych metod w leczeniu nowotworów otrzewnej zarówno ludzi jak i zwierząt. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że badania zostały zaplanowane w szerokim zakresie od doświadczeń eksperymentalnych do badań *in vivo*. Autorka zrealizowała ten cel poczynając od badań nad możliwością zastosowania nanocząsteczek liposomalnych zawierających dokсорubicynę (publikacja 1) aż po opracowanie koncepcji dootrzewnowego podania hipertermii gazowej powyżej 43°C (publikacja 4). Wszystkie prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach zawartych w bazie JCR, o współczynniku IF od 2,605 do 4,430. Tak szeroki ale spójny i zrealizowany na wysokim poziomie merytorycznym zakres zrealizowanych przez Habilitantkę doświadczeń świadczy o szerokiej perspektywie prowadzonych przez nią badań. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że przedstawione badania mają duży potencjał wdrożenia omawianych metod do zastosowania klinicznego w terapii chorób nowotworowych.

#### **Ocena dorobku naukowego**

Na dorobek naukowy dr Agaty Mikołajczyk-Martinez, poza 4 publikacjami zgłoszonymi jako osiągnięcie naukowe, składa się 14 prac posiadających współczynnik wpływu oraz 4 w nie posiadających współczynnika IF. W 11 publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor wszystkich publikacji wynosi 86,551 a po wyłączeniu prac stanowiących cykl habilitacyjny 73,583. Sumaryczna punktacja MNiSW zgodnie z wykazem Ministra Edukacji i Nauki wynosi 1340 (zgodnie z rokiem publikacji), z czego 1160 w pracach wyróżnionych w JCR a 180 w czasopismach nie posiadających współczynnika IF. Po wyłączeniu prac, stanowiących osiągnięcie naukowe, liczba punktów wynosi 920. Według danych uzyskanych z bazy Web of Science Indeks Hirscha (H-index) wynosi 10, a liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection na dzień 09.01.2023 wynosi 975, a bez autocytowań 891. Ponadto, zdaniem Habilitantki, do Jej dorobku naukowego należy 10 komunikatów z konferencji i zjazdów, chociaż w wykazie widnieją tylko 4 pozycje streszczeń z konferencji i 2 streszczenia posterów. Zdaniem Recenzenta przedstawione dane naukometryczne wskazują na znaczną aktywność naukową Agaty Mikołajczyk-Martinez oraz na duże zainteresowanie innych naukowców, realizujących zbliżoną tematykę naukową, jej opublikowanymi wynikami.

Zainteresowania badawcze Habilitantki koncentrują się na kilku obszarach, które realizowała niemal równolegle. Jeden z obszarów jej zainteresowań badawczych dotyczył roli fimbrii typu 1 pałeczek *Salmonella* spp. we wczesnym etapie zakażeń ludzi i zwierząt. Badania te realizowała w Katedrze Biochemii i Biologii Molekularnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz w ramach dwumiesięcznego stażu naukowego w Faculty of Natural Sciences, Brandenburg University of Technology Cottbus-Senftenberg w Niemczech, pod kierownictwem profesora Petera Schierack'a. Habilitantka zajmowała się w ramach stażu optymalizacją metody negatywnej selekcji do mutagenyzy pałeczek *Salmonella*. Opracowała wariant pałeczek serowaru *Salmonella Enteritidis* (SE) z ekspresją mannozoopornych fimbrii typu 1 (T1F), poprzez zamianę sekwencji genu *fimH* szczepu dzikiego, na sekwencję genu *fimH* pochodzącego od SG. Opracowany przez Kandydatkę model służy do badania roli mannozozależnych fimbrii typu pierwszego w adhezji, inwazji przeżywalności i cytotoksyczności wobec kurzych linii komórkowych. Odbyty staż przyczynił się do pogłębienia wiedzy i rozwoju badań nad patogenezą pałeczek *Salmonella*. Wyniki badań powstałe w trakcie tego stażu zostały również przedstawione na konferencji: 29.08. – 01.09.2016; 5th American Society for Microbiology (ASM) Conference on Salmonella, Postdam, Niemcy. Efektem badań Habilitantki nad tą problematyką były doniesienia na 5 konferencjach oraz praca doktorska pt. Rola fimbrii typu 1 w adhezji i inwazji oraz przeżywalności i cytotoksyczności pałeczek *Salmonella Gallinarum* i *Salmonella Enteritidis* wobec kurzych linii komórkowych.

Dominującym obszarem badawczym dr Agaty Mikołajczyk-Martinez, zdaniem Recenzenta, są zdecydowanie badania nad nowoczesnymi technikami chemioterapii bezpośredniej w leczeniu nowotworów otrzewnej. Podjęte przez nią badania były efektem współpracy z dr hab. Verią Khostrawipour oraz dr hab. Tanją Khostrawipour z Heinrich Heine-University and University Hospital Duesseldorf w Duesseldorf w Niemczech, w ramach projektu „Testowanie nowoczesnych technik chemioterapii bezpośredniej, w oparciu o metodę podciśnieniowej wewnątrzotrzewnowej chemioterapii w aerozolu, w leczeniu nowotworów otrzewnej”. Kandydatka była kierownikiem tego projektu po stronie polskiej. W projekcie zaangażowane była również Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej, Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta raz Centrum Diagnostyki Eksperymentalnej i Innowacyjnych Technologii Biomedycznych Uniwersytetu Przyrodniczego we

Wrocławiu. W ramach tego projektu Habilitantka kierowała pracami dotyczącymi potencjału i ograniczeń metody podciśnieniowej, wewnątrzotrzewnowej chemioterapii w aerozolu (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy; PIPAC). Część z prac, powstałych w wyniku tego projektu, wchodzi w skład osiągnięcia naukowego Kandydatki, natomiast pozostałe wyniki badań zostały opublikowane w 10 pracach, wszystkie z listy JCR. W połowie wspomnianych publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem co wskazuje na jej znaczny wkład w realizację tych badań. Badania, które realizowała, dotyczyły wykorzystania w bezpośredniej terapii przeciwnowotworowej różnych pod względem budowy i wielkości cząsteczek (publikacja P5 i P7). W swoich badaniach po raz pierwszy określiła strukturalną integralność i stabilność nano- i mikrocząsteczek (surowica ludzkiej krwi, bakterie oraz komórki eukariotyczne) w trakcie tworzenia aerozolu. Opracowała również zmodyfikowaną procedurę zabiegu dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej w aerozolu (PIPAC – Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) z zastosowaniem mikrokateteru (MC PW-205V) firmy Olympus (publikacja P6). Przeprowadzone przez nią badania wykazały, że zastosowanie mikrokateteru z elastyczną końcówką, daje możliwość dotarcia dużo bardziej precyzyjnie do ścian jamy otrzewnej, co skutkuje dokładniejszą dystrybucją chemioterapeutyku w obrębie jamy otrzewnej. Bardzo istotnym pod względem aplikacyjnym jest fakt, że modyfikacja metody zaproponowana przez Kandydatkę została pozytywnie zweryfikowana przez inne zespoły badawcze, co stwarza możliwości jej powszechnego zastosowania w terapii przeciwnowotworowej.

Zdobyte doświadczenia Habilitantka wykorzystała w zastosowaniu metody podciśnieniowej terapii w aerozolu (PAC) przy podawaniu dokсорubicyny w postaci areozolu dopęcherzowo (publikacja P8) oraz doopłucnowo (publikacja P9) z zastosowaniem zmodyfikowanej metody podawania przy użyciu mikrokateteru (publikacja P6). W tych badaniach po raz pierwszy wykazano, że zastosowanie mikrokateteru może w sposób efektywny dostarczyć chemioterapeutyki w postaci aerozolu do pęcherza moczowego i jamy opłucnej. Zastosowanie mikrokateteru wykorzystała również niezwykle obiecującej z poznawczego i aplikacyjnego doświadczenia przezdechawicowej areolizacji wysp trzustkowych do pęcherzyków płucnych, które docelowo mogłyby produkować insulinę (publikacja 14).

Kolejną fazą badań dr. Agaty Mikołajczyk-Martinez i współpracy z zagranicznym ośrodkiem naukowym była ocena wykorzystania ultradźwięków w



leczeniu nowotworów otrzewnej. Badania realizowała we współpracy z Division of Colorectal Surgery, Department of Surgery, University of California Irvine (UCI) w USA. Badania dotyczyły analizy wpływu ultradźwięków na głębokość penetracji doxorubicyny w głąb otrzewnej w postaci wodnego roztworu (WD) (Publikacja 10) oraz liposomalnej doxorubicyny (LD) (Publikacja 11). Bardzo ważnym osiągnięciem zrealizowanych przez nią badań było wykazanie, że obie formy lepiej penetrują tkankę otrzewnej, gdy są stosowane w połączeniu z ultradźwiękami, co stanowi istotny wkład w rozwój nowych technik leczenia nowotworów. Kontynuacją tego etapu doświadczeń było wykazanie na modelu *ex vivo*, że wprowadzenie nawet dużych cząsteczek, w postaci glinianu, strontu w głąb otrzewnej jest możliwa dzięki zastosowaniu ultradźwięków (penetracja do 300µm). Uzyskane wyniki są niezwykle istotne, gdyż wskazują na możliwość zastosowania nowych nośników lub leków, co otwiera nowe możliwości dotyczące terapii nowotworów otrzewnej bądź innych jej schorzeń (Publikacja 12). Dodatkowo Habilitantka z zespołem, bazując na modelu świni post-mortem, wykazała możliwość zastosowania proponowanej metody z użyciem ultradźwięków w praktyce klinicznej. Przeprowadzony eksperyment służył także do oceny wpływu ultradźwięków na strukturę otrzewnej ściennej oraz makroskopowo i mikroskopowo otrzewnej trzewnej jelit, gdyż te struktury mogły być narażone na potencjalne uszkodzenie, co mogłoby zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta w trakcie takiego zabiegu. (Publikacja 13). Zdaniem Recenzenta, tak kompleksowe i w większości pionierskie badania Habilitantki nad zastosowaniem ultradźwięków w terapii nowotworów otrzewnej zasługują na szczególne uznanie.

Kontynuacją i rozwinięciem badań na nowoczesnymi technikami leczenia nowotworów otrzewnej są badania dotyczące specyficzności substratowej enzymu deaminazy peptydyloargininowej realizowane od 2022 roku w ramach stażu podoktorskiego w Katedrze Chemii Biologicznej i Bioobrazowania Politechniki Wrocławskiej. Dr Agata Mikołajczyk-Martinez wygrała konkurs na stanowisko adiunkta badawczego tej jednostki i została zatrudniona w międzynarodowym grancie GRIEG, pt.: „Novel mechanisms of PAD activity regulation. Substrate specificity and activation of peptidyl arginine deiminase in the context of rheumatoid arthritis”. Swoje badania realizuje przy współpracy z Uniwersytetem Jagiellońskim oraz Uniwersytetem w Bergen (Norwegia). Wiedzę i doświadczenie zdobyte w trakcie tych badań ma zamiar wykorzystać w dalszych badaniach dotyczących

molekularnych podstaw roli sygnalizacji prozapalnej w przebiegu rozсіяnych nowotworów powierzchni otrzewnej.

Kolejnym etapem Jej badań nad nowoczesnymi terapiami nowotworów otrzewnej była seria eksperymentów, w którym sprawdzana była możliwości zastosowania i biologiczna odpowiedź na wewnątrzotrzewnową hipertermię wytworzoną gazem powyżej 43°C, przeprowadzone na modelu świńskim. Badania te realizowała przy współpracy z II Katedrą Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytetu im. Piastów Śląskich. Część tych badań została opublikowana i przedstawiona w ramach osiągnięcia naukowego (publikacja nr 4) oraz trzech publikacji z listy JCR. Wszyscy współautorzy tych prac potwierdzili wiodącą rolę Habilitantki w realizacji tych badań. O wysokiej jakości merytorycznej dotychczas zrealizowanych przez dr Agatę Mikołajczyk-Martinez badań nad zastosowaniem hipertermii i dehydratacji gazowej świadczy fakt otrzymania na ich kontynuację funduszy z programu LIDER XIII w 2023 roku.

Dr Mikołajczyk-Martinez nie zaprzestała aktywności naukowej nawet w okresie utrudnionej realizacji badań związanych z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. We współpracy z University of California Irvine oraz Katedrą Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie powstała seria publikacji, w których była współautorem, oparta na analizie statystycznej (publikacje 15,16,17 i 18). Prace te były opublikowane w znakomitych czasopismach z listy JCR o wysokich współczynnikach wpływu jak np. *Journal of Medical Virology* o IF 20,693, co znacznie poprawiło wskaźniki naukometryczne Kandydatki. Zdaniem Recenzenta pomimo, że publikacje nie były związane z podstawowym nurtem zainteresowań badawczych Habilitantki, to jednak mają dużą wartość zarówno naukową jak i społeczną.

Dr Agata Mikołajczyk-Martinez jest wykonawcą na stanowisku adiunkta badawczego w międzynarodowym projekcie GRIEG, w którym bierze udział Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński z Krakowa, Katedra Chemii Biologicznej i Bioobrazowania Politechniki Wrocławskiej oraz Uniwersytet w Bergen z Norwegii. W tym roku została laureatką programu LIDER XIII finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, w którym będzie pełniła funkcję kierownika projektu. Habilitantka realizuje swoje zainteresowania badawcze w oparciu o daleko idącą współpracę zagranicznymi i krajowymi ośrodkami naukowymi. Odbiła dwumiesięczny zagraniczny staż naukowy w Faculty of Natural

Sciences, Brandenburg University of Technology Cottbus-Senftenberg w Niemczech, staż podoktorski w Katedrze Chemii Biologicznej i Bioobrazowania Politechniki Wrocławskiej. W ramach tego stażu współpracuje również z Uniwersytetem Jagiellońskim oraz z Uniwersytetem w Bergen. Od 2018 roku do obecnej chwili współpracuje z Heinrich Heine-University and University Hospital Duesseldorf w Duesseldorf w Niemczech oraz Division of Colorectal Surgery, Department of Surgery, University of California Irvine (UCI) w Stanach Zjednoczonych. W okresie pandemii współpracowała z Katedrą Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Zdaniem recenzenta niezwykle istotny jest fakt, że efektem pobytu w większości wymienionych ośrodkach naukowych były publikacje naukowe o wysokiej wartości merytorycznej, o których wspomniałem omawiając dorobek naukowy Kandydatki. Habilitantka, zgodnie z wytycznymi ustawy, wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni czy instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

W latach 2015 -2019 była kierownikiem 4 zadań badawczych związanych z utrzymaniem i rozwojem potencjału badawczego młodych naukowców i uczestników studiów doktoranckich. Dr Agata Mikołajczyk -Martinez swoją wiedzę i warsztat badawczy pogłębiała uczestnicząc w zagranicznych kursach szkoleniowych w Stanach Zjednoczonych, Danii i Francji oraz 5 kursach i szkoleniach krajowych.

Przedstawione osiągnięcie naukowe jak i cały dotychczasowy dorobek naukowy Habilitantki zawiera w sobie elementy medycyny translacyjnej, które mają potencjał dwukierunkowy. Uzyskane wyniki mogą być wykorzystane w medycynie weterynaryjnej poprzez wdrożenie nowych procedur terapii u zwierząt a z kolei zastosowanie opracowanego przez Kandydatkę modelu świńskiego w badaniach przedklinicznych może być z powodzeniem wykorzystane na potrzeby medycyny ludzkiej.

Podsumowując dorobek naukowy dr Agaty Mikołajczyk-Martinez uważam, że w pełni uprawnia do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, zważywszy na wartość merytoryczną prowadzonych przez nią badań, intensywną i efektywną współpracę międzynarodową oraz fakt, że na przestrzeni ostatnich lat jej główne zainteresowania badawcze są ukierunkowane i konsekwentnie realizowane.

### **Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska**

Dr Agata Mikołajczyk-Martinez realizuje swoje obowiązki dydaktyczne, prowadząc od 2014 roku zajęcia (ćwiczenia i seminaria) dla polskich, a od 2017 również anglojęzycznych studentów I i II roku na kierunku weterynaria z przedmiotów: Chemia i Biochemia. Od 2020 roku jest opiekunką roku na kierunku Weterynaria dla studiów niestacjonarnych. Kandydatka jest również zaangażowana w rozwój naukowy studentów poprzez ich uczestnictwo w realizowanych przez nią projektach oraz pełniąc funkcję opiekuna wolontariatu. Ponadto pełniła funkcję opiekuna pomocniczego jednej pracy magisterskiej, która została zakończona wyróżnieniem a obecnie pełni funkcję promotora pomocniczego w 2 przewodach doktorskich.

Habilitantka, pomimo dużego zaangażowania w działalność naukową, wykazuje również aktywność popularyzatorską i organizacyjną. W ramach działalności popularyzatorskiej pełniła rolę ambasadorki startupu: „Lab Twin”, który zajmował się tworzeniem aplikacji wspierającej pracę w laboratorium dla naukowców. Prowadziła również lekcje pokazową z zakresu biologii molekularnej z aktywnym uczestnictwem słuchaczy dla uczniów szkoły ponadpodstawowej.

Wysoka ocena dorobku Kandydatki w środowisku naukowym przekłada się również na powierzenie jej funkcji recenzenta w renomowanych czasopismach naukowych. Przeprowadziła 11 recenzji dla czasopism wyróżnionych w JCR, m.in.: Journal of Infection – IF 38,637, Biology - IF 5,168, Frontiers in Pharmacology - IF 5,988, Diagnostics - IF 3,992, International Journal of Environmental Research and Public Health – IF 4,614, Infectious Disease Reports – IF 1,57. Jest również Edytorem w kolekcji specjalnej, zatytułowanej: "Advancements and Challenges of Intrapleural and Peritoneal Drug Delivery"; Pharmaceutics, MDPI o współczynniku wpływu 5. Habilitantka otrzymała dwukrotnie Nagrodę Rektora Uniwersytetu we Wrocławiu za wysoką jakość badań naukowych, nagrodę dla Najlepszego Asystenta Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, wyróżnienie za najlepszą pracę młodych pracowników nauki w Sekcji Nauk Podstawowych, Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych

Dr Agata Mikołajczyk-Martinez jest członkiem dwóch towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych oraz Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań nad Opłucną i Otrzewną - International Society For The Study of Pleura and Peritoneum - ISSPP). Wykorzystując swoje kontakty

międzynarodowe zorganizowała wykład przeprowadzony przez dr Jasona Paxmana z University Melbourne, Australia pt.: „Understanding the molecular roles of non-fimbrial adhesins in bacterial infections” . Wykład odbył się na wydziale Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu. W latach 2016 – 2018 - pełniła funkcję członka Komisji Dziekańskiej ds. informacji o działalności naukowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu a od 2018 jest Członkiem Komisji ds. sprawozdawczości i informacji o działalności badawczej przy Radzie Dyscypliny Weterynaria (POLON).

### **Wniosek końcowy**

Uważam, że przedstawiony mi do oceny całokształt aktywności naukowej, dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej Dr Agaty Mikołajczyk-Martinez, łącznie z cyklem 4 publikacji, będącą podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk weterynaryjnych jest tematycznie powiązany, wartościowy i stanowi istotny wkład w rozwój nauk weterynaryjnych. Uważam, że Habilitantka jest pracownikiem w pełni przygotowanym do samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Stwierdzam, że jej osiągnięcia w pełni odpowiadają warunkom określonym w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r poz. 478 ze zm.). Biorąc pod uwagę powyższe fakty, w pełni popieram wniosek o nadanie dr Agacie Mikołajczyk-Martinez stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk weterynaryjnych w dyscyplinie weterynaria.

20.08.2023

