

Gdańsk 07.02.2022

Ocena dorobku naukowego, osiągnięć organizacyjnych

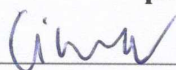
oraz

ocena i opinia dotycząca osiągnięcia naukowego „Aspekty farmakokinetyki oraz penetracji tkankowej nowoczesnych leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinaz tyrozynowych – lapatynibu i sorafenibu, z zastosowaniem modelu *in vivo*.”

w związku z postępowaniem habilitacyjnym dr Agnieszki Karbownik, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pani doktor Agnieszka Karbownik tytuł magistra farmacji uzyskała w roku 2007 na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, broniąc pracę magisterską zatytułowaną „*Porównanie niepożądanych działań leczenia neoadiuwantowego w schematach AC i AT miejscowo zaawansowanego raka piersi*”. Stopień doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka uzyskała w roku 2011 na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „*Wpływ cukrzycy na parametry farmakokinetyczne paracetamolu po podaniu dożylnym*”. Studia doktoranckie kandydatka łączyła z pracą w Aptece Szpitalnej, Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W roku 2014 Pani doktor uzyskała dyplom specjalisty w zakresie farmacji klinicznej. Od roku 2009 Habilitantka jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie od siedmiu lat pracuje na stanowisku adiunkta.

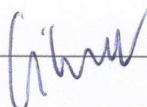
I. Ocena formalna i merytoryczna osiągnięcia naukowego „Aspekty farmakokinetyki oraz penetracji tkankowej nowoczesnych leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinaz tyrozynowych – lapatynibu i sorafenibu z zastosowaniem modelu *in vivo*”, stanowiącego podstawę habilitacji



Przedmiotem oceny osiągnięcia naukowego, jakie doktor Agnieszka Karbownik, przedstawiła we wniosku habilitacyjnym jest pięć publikacji, które mają charakter prac oryginalnych. Ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Pharmaceutics* (IF = 4,421), *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (IF = 1.913), *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (IF = 2,967) oraz *Investigational New Drugs* (IF = 3,525). Wiodący wkład Habilitantki w opracowanie koncepcji planu badań oraz organizacji pracy zespołu potwierdzają oświadczenia współautorów. Ponadto Habilitantka była zaangażowana w analizę danych oraz proces publikacji wyników, w tym przygotowanie odpowiedzi na recenzję. Podkreślenie pierwszoplanowego udziału Habilitantki w ww. publikacjach, znajduje odzwierciedlenie na liście autorów (Habilitantka jest w każdej z prac zarówno pierwszym autorem, jak i autorem korespondencyjnym). Na prowadzone badania uzyskała finansowanie w ramach czterech grantów, przyznanych przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w wewnętrznej procedurze konkursowej.

Habilitantka poddała ocenie interakcje międzylekowe dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych: lapatynibu i sorafenibu, z wybranymi lekami a także oceniła ich penetrację przez barierę krew-mózg. Badane leki zaliczane są do inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs), grupy chemioterapeutyków stosowanej w molekularnej terapii celowanej, będącej częścią leczenia przeciwnowotworowego.

Podjęta przez Habilitantkę tematyka badawcza jest niezwykle istotna. Z jednej strony pacjenci onkologiczni bardzo często wymagają przyjmowania wielu substancji leczniczych, z drugiej strony istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych polipragmazją. Podczas rejestracji i wprowadzania nowych substancji leczniczych na rynek, nie jest wymagane badanie interakcji pomiędzy substancjami leczniczymi. Dlatego eksperymenty jakie przeprowadzała Habilitantka, są szczególnie istotne w przypadku obu badanych leków, które stosunkowo niedawno zostały wprowadzone na rynek (lapatynib w roku 2007, sorafenib w roku 2013).



Przenikanie leków przez barierę krew mózg (BBB) jest natomiast szczególnie ważnym aspektem, kiedy cel terapeutyczny zlokalizowany jest w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Tylko niewielka grupa chemioterapeutyków jest w stanie dotrzeć do guzów zlokalizowanych w OUN, dlatego opisane podejście bazujące na wykorzystaniu interakcji leków aby zwiększyć transport lapatynib i sorafenib do OUN jest ciekawym i ekonomicznie uzasadnionym krokiem.

W publikacji H1, celem pierwszorzędowym było zbadanie wpływu lapatynibu na farmakokinetykę paracetamolu oraz jego glukuronidację i siarczanowanie w modelu zwierzęcym. Opisane zostały istotne zmiany głównych parametrów farmakokinetycznych paracetamolu i jego głównych metabolitów, które mogły być spowodowane zmianami w procesie biotransformacji paracetamolu przez lapatynib. W literaturze można znaleźć zbieżne wyniki obserwowane w warunkach *in vitro*. Na podstawie przedstawionych wyników można postawić hipotezę, że podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i lapatynibu, prawdopodobne jest zwiększenie utleniania się paracetamolu do toksycznego metabolitu jakim jest N-acetylo-p-benzochinonoimin (NAPQI). Klinikną konsekwencją tej interakcji, może być nasilenie hepatotoksyczności paracetamolu. Z drugiej strony, paracetamol powodował wyraźny wzrost C_{max} i AUC lapatynibu u badanych szczurów. Dlatego uzasadnione jest twierdzenie, że pacjentki leczone paracetamolem w trakcie terapii lapatynibem są narażone na większe ryzyko występowania działań niepożądanych. Kontynuację badań Habilitantka przedstawiła w pracy H3, w której zostały opisane interakcje pomiędzy drugim badanym inhibitorem kinaz tyrozynowych (sorafenibem) a paracetamolem. Sorafenib jest jednym z najsilniejszych inhibitorów enzymów z grupy transferaz UDP-glukuronylowej, odpowiedzialnych za sprzężanie z kwasem glukuronowym zarówno substancji egzo- jak i endogennych. Opisana w literaturze ekstrapolacja badań *in vitro* wskazuje, że hamowanie UGT1A1 istotnie przyczynia się do hiperbilirubinemii obserwowanej u pacjentów leczonych sorafenibem. Oznaczony poziom paracetamolu oraz siarczanu paracetamolu podczas jednoczesnego podawania paracetamolu i sorafenibu, wzrósł w grupie badanej odpowiednio o 33%

i 50% (C_{max}). Istotnym ograniczeniem obu prac (H1 i H3) jest brak oznaczeń NAPQI. Oznaczanie poziomu NAPQI w jednoznaczny sposób pozwoliłoby dowiedzieć, że interakcje paracetamolu z TKIs, badane w modelu zwierzęcym, prowadzą do znaczącego wzrostu toksycznego NAPQI.

W publikacji H2 Habilitantka skupiła się na ocenie biodostępności lapatynibu w tkance mózgowej, po jego jednoczesnym stosowaniu z elakridarem, który jest inhibitorem glikoproteiny P i białka BCRP. Obecność glikoproteiny P oraz białka BCRP w komórkach tworzących BBB znacząco ogranicza dystrybucję leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Uzyskane wyniki dowodzą, że podanie szczurom elakridaru zwiększyło stężenie maksymalne lapatynibu w tkance mózgowej. Świadczy o tym wzrost parametrów C_{max} o 136,4% i 54,7%, natomiast $AUC_{0-\infty}$ o 53,7% i 86,5% odpowiednio w tkance mózgowej oraz w płynie mózgowo rdzeniowym (CSF).

Na podstawie wyników przedstawionych w pracy H3, Habilitantka postanowiła zweryfikować hipotezę że paracetamol może wpływać na stopień penetracji sorafenibu przez BBB. Podstawą do postawienia tej hipotezy była obserwacja, że jednorazowe podanie sorafenibu i paracetamolu zwiększa stężenie sorafenibu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zwierząt. Parametry K_p (ang. brain-to-plasma partition coefficient) i DTI (ang. drug targeting index) dla sorafenibu i jego aktywnego metabolitu były jednak porównywalne. Wskazuje to, że paracetamol nie pozwala na zwiększenie przenikania sorafenibu przez BBB, a uzyskane wyższe stężenie w OUN jest proporcjonalne do wzrostu stężenia sorafenibu w osoczu. Autorzy publikacji postulują, że wzrost stężenia sorafenibu w osoczu można powiązać z wpływem paracetamolu na jelitową glikoproteiny P.

Publikacja H5 przedstawia najbardziej złożony model interakcji między lekami, jaki był przedstawiony w cyklu prac stanowiącym osiągnięcie naukowe. Badaniom zostały poddane interakcje pomiędzy sorafenibem, który jest lekiem pierwszego wyboru w terapii pacjentów chorych na raka wątrobowokomórkowego i metforminy (jednego z najpopularniejszych leków przeciwcukrzycowych)

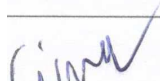
oraz atorwastatyny stosowanej w hipercholesterolemii. W przypadku jednoczesnego podawania szczurom sorafenibu oraz metforminy, zaobserwowano spadek stężenia sorafenibu, natomiast w przypadku jednoczesnego podawania sorafenibu i atorwastatyny obserwowano znaczący wzrost poziomu sorafenibu oraz jego aktywnego metabolitu. Chociaż zmiany farmakokinetyczne nie zawsze przekładają się na istotne zmiany farmakodynamiczne, uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że ten temat powinien być poddany obserwacji klinicznej.

II. Ocena działalności organizacyjnej

Habilitantka aktywnie współpracuje z redakcjami czasopism polskich i zagranicznych. W momencie złożenia wniosku zrecenzowała aż 73 manuskrypty dla tak renomowanych czasopism jak: *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *Pharmaceutics*, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* i wiele innych. Warto wspomnieć że w roku 2018 otrzymała nagrodę *Best Reviewer Award* od redakcji czasopisma *Therapeutic Drug Monitoring*. W roku 2021 Habilitantka została redaktorem gościnnym wydania specjalnego „*The effect of gastrectomy on the drug activity*” w czasopiśmie *Pharmaceutics*.

W 2006 roku Habilitantka była członkiem Komitetu Organizacyjnego Ogólnopolskiego Sympozjum „*Niepożądane działania leków*”. Aktywnie wspierała organizację Konkursu Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w roku 2016 będąc recenzentem w I etapie oraz członkiem Jury finału konkursu, natomiast w latach 2018-2020 członkiem Komitetu Organizacyjnego.

Kandydatka jest członkiem licznych towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych, Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej. Habilitantka jest również zaangażowana jako wykonawca w realizację projektu „*Phospholipids as excipients in Amorphous Solid Dispersions*”:



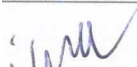
an attempt to establish hot-melt-extrusion for oral formulations of poorly soluble drugs”, finansowanego przez Phosholipid Research Centre. Doktor Agnieszka Karbownik brała również udział w badaniach realizowanych na potrzeby przemysłu farmaceutycznego, dotyczących stabilności leków oraz dostępności biologicznej substancji aktywnych. Habilitantka jest także współautorem dwóch kart aplikacji leków przeciwbólowych, opracowanych w ramach innowacji społecznej farmakoterapii przeciwbólowej u pacjentów onkologicznych (działalność *pro publico bono*).

III. Podsumowanie

Dotychczasowy dorobek naukowy oraz przedstawione przez Panią doktor Agnieszkę Karbownik osiągnięcie naukowe oceniam bardzo wysoko. Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 40 publikacji pełnotekstowych o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF 80,166 co odpowiada 1363 punktom MNiSW, w tym pięć prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne o łączonym współczynniku IF = 15,489 i 370 punktów MNiSW. Liczba cytowań bez autocytowań według bazy Web of Science wynosi 132, natomiast indeks Hirscha, który stanowi jedno z najważniejszych kryteriów opisujących osiągnięcia naukowe, wynosi 8.

Przedstawiona dokumentacja jednoznacznie wskazuje, że Habilitantka jest samodzielnym pracownikiem nauki. Przeprowadzone przez Habilitantkę eksperymenty dostarczyły wielu informacji istotnych z klinicznego punktu widzenia. Dzięki nim możliwa jest lepsza optymalizacja farmakoterapii pacjentów onkologicznych, związana z uniknięciem interakcji międzylekowych, mogących mieć wpływ na nasilenie działań niepożądanych lub obniżenie skuteczności terapii nowotworu oraz chorób współistniejących.

W mojej ocenie dotychczasowa aktywność naukowa oraz organizacyjna Pani doktor Agnieszki Karbownik, jak i przedstawione przez Nią osiągnięcie spełniają wszystkie warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wymagane do nadania



stopnia doktora habilitowanego. W związku z powyższym, popieram wniosek kandydatki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie doktor Agnieszki Karbownik do dalszych etapów postępowania habilitowanego.

Krzysztof Ciura

dr hab. Krzesimir Ciura