



Dr hab. prof. uczelni Bogusława Pietrzak
Zakład Farmakodynamiki
Wydziału Farmaceutycznego UM
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

Łódź, 10.02.2022 r.

OCENA

dorobku naukowego ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr n. farm. Agnieszki Karbownik

w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

pt. Aspekty farmakokinetyki oraz penetracji tkankowej nowoczesnych leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinaz tyrozynowych – lapatynibu i sorafenibu, z zastosowaniem modelu *in vivo*

prowadzonym przez Kapitułę Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W związku powołaniem przez Kapitułę Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.) oraz § 33a ust. 7 Statutu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Uchwałą nr 37/2021 z dnia 14 grudnia 2021 r., na recenzenta w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. farm. Agnieszce Karbownik, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, wszczętym w dniu 15 lipca 2021 r., przedstawiam ocenę cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe oraz całokształtu dorobku naukowego, jak również osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych dr Agnieszki Karbownik, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP).

Niniejsza ocena została przygotowana na podstawie kompletu dokumentów dotyczących postępowania habilitacyjnego, przesłanych przez Biuro Obsługi Kanclerzy Kolegiów Nauk UMP.

Ogólne dane o Habilitantce oraz Jej rozwoju zawodowym

Pani dr n. farm. Agnieszka Karbownik, w roku 2007 ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, uzyskując dyplom magistra farmacji na podstawie pracy magisterskiej pt. "Porównanie niepożądanych działań leczenia neoadiuwantowego w schematach AC i AT miejscowo zaawansowanego raka piersi", której Kierownikiem była dr n. farm. Edyta Szalek.

Prawo wykonywania zawodu farmaceuty nadane przez Wielkopolską Okręgową Izbę Aptekarską w Poznaniu, uzyskała w dniu 07 sierpnia 2007 i podjęła pracę zawodową najpierw jako młodszy asystent w Aptece Szpitalnej, Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UMP, gdzie pracowała do września 2010 r.

Jednocześnie już w październiku 2007 r. rozpoczęła Studia Doktoranckie na UMP, realizując pracę badawczą w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji. Po niespełna 2 latach została zatrudniona tamże, jako asystent do określonych zadań, a od maja 2011, już na etacie asystenta.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych nadany przez Radę Wydziału Farmaceutycznego UMP, uzyskała w dniu 04.05.2011 r., na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Wpływ cukrzycy na parametry farmakokinetyczne paracetamolu po podaniu dożylnym”, której Promotorem był: prof. dr hab. n. farm. Edmund Grześkowiak.

Kolejnym etapem rozwoju zawodowego dr Agnieszki Karbownik było uzyskanie w dniu 15.01.2014, dyplomu specjalisty w zakresie farmacji klinicznej, po złożeniu Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Farmaceutów przed Państwową Komisją Egzaminacyjną. W styczniu 2015 r. awansowała na stanowisko adiunkta w Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, macierzystej uczelni, na którym pozostaje do chwili obecnej.

Ocena dorobku naukowego stanowiącego szczególne osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1, pkt. 2 Ustawy

Podstawę osiągnięcia naukowego stanowi cykl powiązanych ze sobą tematycznie pięciu publikacji oryginalnych (H.1.–H.5.) opublikowanych w krótkim okresie; pierwsza w roku 2018, a pozostałe cztery w 2020. We wszystkich pracach dr Agnieszka Karbownik jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Zgodnie z analizą bibliometryczną sporządzoną przez Bibliotekę Główną UMP z datą 29 czerwca 2021 r. łączna wartość wskaźnika *Impact Factor* dla prezentowanego cyklu wynosi 15,489, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego to 30 punktów, za prace opublikowane do 31.12.2018r. oraz 340 punktów, za publikacje od 1.01.2019 r., co stanowi łącznie 370 punktów. Z oświadczeń współautorów oraz samej Kandydatki wynika, że Jej udział w pracach wspólnych był dominujący i obejmował: współudział w stworzeniu koncepcji i opracowaniu planu prac,

napisanie wniosku do Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na zwierzętach, w celu uzyskania zgody na przeprowadzenie eksperymentu, merytoryczny nadzór nad jego realizacją, pobieranie materiału biologicznego do badań biochemicznych, przygotowanie danych do analizy farmakokinetycznej oraz statystycznej, interpretacja wyników tych analiz, współudział w przygotowaniu treści publikacji, rycin i tabel, odpowiedzi na uwagi recenzentów, korespondencja z redakcją i przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego są naukowo wartościowe, wnoszą nową wiedzę do obszaru nauk medycznych i nauk o zdrowiu, co zostało potwierdzone przez recenzentów renomowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym, w których się ukazały.

Podjęte przez Kandydatkę badania, na realizację których uzyskała 4 granty uczelniane, wpisuje się znakomicie w potrzebę optymalizacji farmakoterapii chorób nowotworowych. Jej skuteczność i bezpieczeństwo stanowi wciąż wielkie wyzwanie zarówno w obszarze badań przedklinicznych jak i klinicznych. Związane jest to zarówno z rosnącym wskaźnikiem zachorowalności jak i z ograniczeniami wynikającymi głównie z nabytej oporności komórek rakowych, niejednorodności guza, wielokierunkowego mechanizmu działania leków oraz niedostatecznej ich selektywności. Przyczynia się do poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych, obniża jakość życia pacjentów i w konsekwencji do niepowodzenia terapii.

Poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za proliferację i różnicowanie się komórek zrewolucjonizowały diagnostykę oraz umożliwiły wprowadzenie terapii celowanej, stanowiącej najbardziej obiecującą formę leczenia pacjentów onkologicznych. Jedną z grup leków, wykorzystywanych w tej formie terapii są inhibitory kinaz tyrozynowych, do których należą lapatynib i sorafenib, będące przedmiotem badań Habilitantki.

Lapatynib jest lekiem zalecanym w terapii pacjentek z rakiem piersi z nadekspresją receptora HER2 (receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, w połączeniu z kapecytabiną, trastuzumabem i inhibitorami aromatazy, a sorafenib stosowany jako lek pierwszego wyboru w terapii raka wątrobowo komórkowego (HCC), a także zaawansowanego raka nerki (RCC) oraz w raku tarczycy, opornym na terapię jodem radioaktywnym. Lapatynib, odwracalnie blokuje fosforylację HER2 i AKT (kinazy serynowotreoninowej) oraz kinazy regulowane sygnałami zewnątrzkomórkowymi ERK-1 i ERK-2 (kinazy aktywowane przez czynniki pozakomórkowe 1 i 2). W jego metabolizmie biorą udział głównie izoenzymy CYP3A4 i CYP3A5, a w mniejszym stopniu CYP2C19 i CYP2C8. Ponadto lapatynib jest substratem P-gp i białka oporności raka piersi (BCRP), ale także hamuje ich aktywność.

Sorafenib blokuje przekazywanie sygnału komórkowego poprzez wiązanie się z domenami wewnątrzkomórkowymi receptorów błonowych należących do grupy kinaz tyrozynowych; VEGFR 1-3 (czynnika wzrostu śródbłónka naczyń 1-3, PDGFR- β (płytkopochodnego czynnika wzrostu β), FLT-3 (kinaza tyrozynowa podobna do Fms-3), do receptorów czynników wzrostu mastocytów/komórek macierzystych, fibroblastów, i glijopochodnego czynnika neurotroficznego. Lek hamuje też niektóre kinazy serynowo/treoninowe i podobnie jak lapatynib jest metabolizowany przez enzymy CYP450, ale także przekształcany przez transferazy UDP-glukuronylowe. Zatem jako substrat enzymów fazy I i II, może wchodzić w interakcje z innymi lekami, które podlegają tym szlakom metabolicznym.

Przedstawiony profil farmakodynamiczny oraz farmakokinetyczny obu leków wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji w obu fazach, a ponieważ farmakoterapia pacjentów onkologicznych nie ogranicza się do stosowania leków przeciwnowotworowych, ryzyko istotnie wzrasta. W tej sytuacji poznanie i ocena interakcji nabiera szczególnego znaczenia klinicznego. Z jednej strony mogą one być podstawą projektowania czy modyfikowania schematów terapii skojarzonej, poprawiającej jej skuteczność i bezpieczeństwo, ale mogą też istotnie je zmniejszać. Stąd celowość projektu badawczego, opracowanego przez Habilitantkę, oceniającego interakcje lapatynibu i sorafenibu z wybranymi lekami oraz ich dystrybucję w modelu zwierzęcym, jest w pełni uzasadniona.

W przebiegu chorób nowotworowych włączenie terapii przeciwbólowej powinno odbywać się według obowiązującego algorytmu, przedstawionego jako „drabina analgetyczna”. Paracetamol, jest lekiem rekomendowanym na jej pierwszym stopniu i w dawkach terapeutycznych powinien być bezpieczny i dobrze tolerowany. Jego wątrobowy metabolizm zachodzi głównie poprzez glukuronidację oraz sprzęganie z kwasem siarkowym i wiąże się powstaniem farmakologicznie nieaktywnych metabolitów, a tylko niewielki procent dawki utlenia się do toksycznego metabolitu; N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI), który w przypadku przekroczeniem zalecanej dawki leku, może być hepatotoksyczny. Wiadomo również, że paracetamol jest substratem transportera przezbłonowego ABC-glikoproteiny P (P-gp) i może modulować jej aktywność. Nie poznano natomiast czy jest inhibitorem czy induktorem tego białka i jakie czynniki mogą wpływać na kierunek tej modulacji.

Nowotworem występującym najczęściej u kobiet jest rak piersi, a lekiem rekomendowanym w jego terapii jest lapatynib, stąd ocena jego interakcji z paracetamolem, **jako cel pierwszego etapu projektu (praca H-1)** jest nowatorski, klinicznie uzasadniony i ważny. Habilitantka zbadała wpływ lapatynibu na farmakokinetykę paracetamolu oraz jego glukuronidację i siarczanowanie u szczurów oraz zmiany parametrów farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu obu leków.

Uzyskane wyniki potwierdziły istotne znaczenie kliniczne zaobserwowanej interakcji, wskazując zarówno na korzystny jak i niekorzystny jej aspekt. Paracetamol znacząco zwiększał ekspozycję lapatynibu w osoczu, co mogło być efektem nasilonego hamowania glikoproteiny P w jelicie, z drugiej strony lapatynib przyczynił się do niższej ekspozycji paracetamolu. Jednoczesne stosowanie obu leków wpływa na zmianę szlaków metabolicznych paracetamolu i może zwiększać syntezę hepatotoksycznego NAPQI. Jest to szczególnie ważne, ponieważ paracetamol jest lekiem powszechnie dostępnym zarówno w preparatach jedno- jak i wieloskładnikowych, a pacjentki mogą go przyjmować bez konsultacji z lekarzem. Dlatego powinny być monitorowane zwłaszcza w odniesieniu do potencjalnej jego hepatotoksyczności oraz poinformowane o obniżonej skuteczności przeciwbólowej i związanej z tym koniecznością modyfikacji dawkowania podczas leczenia lapatynibem.

Kolejny etap projektu badawczego Habilitantki (praca H-2) o równie ważnym aspekcie klinicznym dotyczył oceny wpływu elakridaru, na ekspozycję lapatynibu w tkance mózgowej i płynie mózgowo-rdzeniowym u szczurów.

Rak piersi jest drugim po raku płuc nowotworem, który najczęściej daje przerzuty do mózgu, co wiąże się ze złym rokowaniem. U pacjentek z nadmierną ekspresją receptora HER2 odsetek przerzutów do mózgu jest wyższy w porównaniu do pacjentek z HER2(-) i wiąże się z krótszym czasem przeżycia. Udowodniono, że lapatynib jest pierwszym inhibitorem kinaz tyrozynowych, blokującym receptory HER2 istotnie zmniejszającym liczbę przerzutów do mózgu. Niestety, jego dystrybucję do mózgu ogranicza bariera krew-mózgu z występującym białkiem oporności raka piersi (BCRP) i glikoproteiną P (P-gp), dla których lapatynib jest substratem oraz inhibitorem. Istnieje zatem konieczność opracowania nowej strategii terapeutycznej, zwiększającej ową dystrybucję leku, w przypadku wstąpienia przerzutów. Przykładem tego mogą być próby zastosowania elakridaru; inhibitora BCRP i P-gp, mające na celu modyfikację biodostępności leku przeciwnowotworowego w tkance mózgowej. To w pełni uzasadnia celowość podjętych przez Habilitantkę badań nad wpływem elakridaru, na ekspozycję lapatynibu w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym u szczurów. Uzyskane wyniki wskazują, że podawanie elakridaru, silnie wiążącego się z białkami osocza, istotnie zmienia ekspozycję lapatynibu, wypierając go z połączeń z białkami i zwiększając wolną frakcję we krwi. Na ten efekt może złożyć się również przedłużona eliminacja lapatynibu, w obecności elakridaru.

Z wyników tych pilotażowych badań eksperymentalnych wpisujących się w aktualny nurt badawczy o międzynarodowym zasięgu, wyłania się korzystny i ważny klinicznie aspekt obserwowanej interakcji wskazujący, że blokowanie transporterów białek można uznać za obiecującą metodę zwiększenia stężenia inhibitorów kinaz tyrozynowych w tkance mózgowej i poprawą rokowania u pacjentek z rakiem piersi oraz (mikro) przerzutami do mózgu.

Kolejny etap projektu badawczego (praca H-3) dotyczył interakcji farmakokinetycznej między sorafenibem i paracetamolem, która podobnie jak w przypadku lapatynibu, jest klinicznie zasadna. Jej ryzyko jest wysokie, szczególnie wobec faktu, że wcześniejsze badania wykazały silne hamowanie niektórych UGT przez sorafenib, a glukuronidacja jest jednym ze szlaków metabolicznych paracetamolu. W użytym modelu zwierzęcym, po podaniu obu leków stwierdzono zwiększoną ekspozycję na paracetamol, który istotnie zwiększył ekspozycję na sorafenib i jego aktywny metabolit. W efekcie wyższe stężenia sorafenibu i jego metabolitu mogą poprawić odpowiedź na terapię, ale nasilić też działania niepożądane, przyczyniając się do obniżeniem jakości życia pacjenta.

U pacjentów z HCC czy RCC, u których rekomendowanym lekiem jest sorafenib, przerzuty do mózgu występują stosunkowo rzadko, jednakże wiążą się ze złym rokowaniem. Istotnym jest zatem, aby u tych pacjentów terapia celowana wykazywała wysoki poziom penetracji do guza, która bardzo często jest ograniczona aktywnością transporterów zlokalizowanych w barierze krew-mózg.

Dlatego celem kolejnego etapu projektu badawczego (praca H-4) było określenie wpływu paracetamolu na stopień penetracji sorafenibu przez barierę krew mózg, a uzyskane wyniki potwierdziły, że pojedyncza dawka paracetamolu zwiększyła stężenie maksymalne sorafenibu i jego aktywnego metabolitu N-tlenku, zarówno w osoczu jak i mózgu szczurów. Korzystny wzrost stężenia sorafenibu w osoczu mógł być spowodowany wpływem paracetamolu na jelitową P-gp, co skutkowało zwiększoną ekspozycją sorafenibu w mózgu. Potwierdzono też, znaczący udział białka BCRP w tej korzystnej interakcji. Niestety z klinicznego punktu widzenia nie można w takiej sytuacji wykluczyć ryzyka wystąpienia nasilonych działań niepożądanych sorafenibu.

U chorych na HCC, leczonych sorafenibem, bardzo często obserwuje się też cukrzycę typu 2 i/lub hiperlipidemię. Jak wykazano, efekt farmakologiczny sorafenibu, metforminy, czy atorwastatyny jest silnie uzależniony od aktywności różnych transporterów błonowych. Sorafenib penetruje do komórek wątroby prawdopodobnie za pośrednictwem transportera kationów organicznych i polipeptydu transportującego aniony organiczne. Następnie jest metabolizowany przez CYP3A4 do farmakologicznie aktywnego N-tlenku sorafenibu i nieaktywnego glukuronidu. Atorwastatyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i jest substratem dla różnych transporterów białkowych. Metformina wchłaniana w jelicie do krwiobiegu przez transporter monoaminowy błony plazmatycznej, a następnie jest aktywnie transportowana do hepatocytów i komórek nabłonka kanalików nerkowych.

Wykazano, że włączenie statyn znacząco poprawiło średni czas przeżycia pacjentów z rakiem płuca bez progresji choroby i średnie przeżycie całkowite pacjentów leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych; gefitynibem lub erlotynibem, co stanowi istotną przesłankę do dalszych badań nad wykorzystaniem statyn podczas terapii onkologicznej.

Dlatego w ostatnim etapie habilitacyjnego projektu (praca H-5), zbadano z wykorzystaniem modelu zwierzęcego czy występują interakcje farmakokinetyczne pomiędzy sorafenibem a metforminą oraz atorwastatyną. Stwierdzono, że jednoczesne podanie sorafenibu i atorwastatyny istotnie zwiększyło ekspozycję na sorafenib oraz jego aktywny metabolit. Wydaje się, że interakcja zachodzi podczas dystrybucji atorwastatyny w obrębie białek transportujących i może prowadzić do większego ryzyka: działań niepożądanych leku.

Oceniając interakcję pomiędzy sorafenibem a metforminą, zaobserwowano zmniejszoną ekspozycję na sorafenib, co może sugerować brak wpływu metforminy na stopień wiązania leku przeciwnowotworowego z białkiem, a zmiany ekspozycji można upatrywać na poziomie błony podstawno-bocznej hepatocytów, gdzie mogło dojść do inhibicji transporterów dokomórkowych lub indukcji transporterów dokomórkowych. Teoretycznie skojarzona terapia sorafenibem oraz metforminą może wiązać się ze zmniejszoną odpowiedzią farmakologiczną i powodować obniżenie skuteczności leczenia onkologicznego.

Jednakże ze względu na ograniczenia modelu eksperymentalnego trudno jednoznacznie wnioskować zarówno o mechanizmie interakcji sorafenibu z atorwastatyną i metforminą jak i ewentualnych implikacjach klinicznych. Dodatkowo uwzględniając fakt, że zmieniona farmakokinetyka leków nie zawsze przekłada się na istotne zmiany farmakodynamiczne, istnieje potrzeba randomizowanych badań klinicznych oceniających zależności farmakokinetyczne między lekami łącznie z efektem farmakologicznym takiej skojarzonej terapii.

Podsumowując wyniki projektu badawczego składającego się na szczególne osiągnięcie naukowe dr n. farm. Agnieszki Karbownik należy podkreślić zarówno ich aspekt poznawczy jak i aplikacyjny, który może przyczynić się do optymalizacji farmakoterapii chorób nowotworowych. Przeprowadzone badania eksperymentalne na modelu zwierzęcym dostarczyły wielu nowych obserwacji będących podstawą sformułowania ważnych wniosków dotyczących oceny interakcji lekowych, mających duże znaczenie praktyczne dla onkologów oraz farmaceutów klinicznych. Ich znajomość może być podstawą do planowania badań klinicznych, ukierunkowanych na poprawę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii przeciwnowotworowej, poprzez zmodyfikowanie schematów farmakoterapii skojarzonej czy monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych oraz ich edukację w zakresie stosowania leków uzupełniających, zwłaszcza przeciwbólowych.

Ocena całościowego dorobku naukowego Habilitantki

Zgodnie z analizą bibliometryczną sporządzoną przez Bibliotekę Główną UMP z datą 29 czerwca 2021 r., całkowity dorobek naukowy dr Agnieszki Karbownik, łącznie z pracami wchodzącymi w skład cyklu habilitacyjnego, obejmuje 40 prac opublikowanych w czasopiśmie o światowym zasięgu, ujętych w części A wykazów ministerialnych,

posiadających IF o łącznej wartości 80,166 i odpowiada 1363 punktom Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Liczba artykułów w czasopismach ujętych w części B wykazów ministerialnych to ogółem 8 prac, o łącznej punktacji ministerialnej 38 pkt; 6 prac zawierających opisy przypadków o sumarycznej punktacji 31 pkt oraz 21 prac poglądowych z punktacją ministerialną o łącznej wartości 93 pkt.

Spośród 40 prac oryginalnych zamieszczonych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i dużej randze naukowej, w 20 dr Agnieszka Karbownik jest pierwszym autorem (IF=36.741 i 868 pkt). Oprócz powyższych publikacji, Kandydatka prezentowała wyniki badań, w których uczestniczyła, na 46 Kongresach, sympozjach oraz konferencjach, o zasięgu międzynarodowym (37) oraz krajowym (9), zarówno w formie wykładowej jak i podczas sesji posterowych. Streszczenia tych doniesień zostały opublikowane w materiałach kongresowych bądź czasopismach o odpowiednim charakterze.

Sumaryczny dorobek naukowy Kandydatki odzwierciedla współczynnik oddziaływania *Impact Factor* czasopism, w których opublikowała swoje prace o wartości 81,166 i całkowita liczba punktów ministerialnych; 1525. Według bazy *Web of Science*, liczba cytowań publikacji dr Agnieszki Karbownik wynosi 167, natomiast Indeks Hirsha wynosi 8.

Początek kariery naukowej Dr Agnieszki Karbownik (z d. Kamińska) można powiązać z rozpoczęciem Studiów Doktoranckich oraz pracy jako asystenta do określonych zadań, w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UMP, gdzie wcześniej realizowała swoją pracę magisterską. Główny nurt badawczy, od początku kariery naukowej Kandydatki związany był ze zwierzęcymi modelami eksperymentalnymi, które umożliwiały ocenę różnych parametrów farmakokinetycznych, odzwierciedlających zarówno biodostępność, skuteczność oraz bezpieczeństwo już stosowanych leków czy generyków wprowadzanych na rynek farmaceutyczny. Ważnym aspektem podejmowanych/realizowanych projektów badawczych była ocena interakcji międzylekowych, głównie farmakokinetycznych. W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora była współautorem 7 prac oryginalnych, 13 poglądowych oraz jednej kazuistycznej.

Realizowana tematyka badawcza była też pewnego rodzaju odpowiedzią na „zapotrzebowanie” środowiska medycznego. Potwierdza to liczba wykładów plenarnych wygłoszonych na zaproszenie podczas Kongresów i Konferencji naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym. W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora Kandydatka była współautorem 5 takich wykładów oraz autorskiego wykładu na temat Standardów jakościowych w farmacji onkologicznej. Po uzyskaniu stopnia doktora Kandydatka była współautorem kolejnych 19 wykładów plenarnych, bądź na zaproszenie, z czego jeden był wyłącznie Jej autorstwa. Tematyka prezentowanych wykładów koncentrowała się głównie na zagadnieniach Farmacji onkologicznej oraz chorób metabolicznych.

Zwraca uwagę i jest godny podkreślenia fakt, bardzo szeroko zakrojonej współpracy dr Agnieszki Karbownik z krajowymi jednostkami badawczymi: Oddziałem Chirurgii Onkologicznej Chorób Przewodu Pokarmowego Wielkopolskiego Centrum Onkologii; Katedrą i Kliniką Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; Katedrą i Kliniką Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; Polpharma Biologics, Gdańsk; Środowiskowym Laboratorium Spektrometrii Mas IBB PAN; Apteką Szpitalną Wielkopolskiego Centrum Onkologii; firmą Phytopharm Klęka S.A.; firmą Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o, jak również z 12 jednostkami macierzystej uczelni. W zakresie obliczeń i analiz statystycznych dr Agnieszka Karbownik współpracuje z zagraniczną jednostką naukową; Department of Animal Science, Iowa State University, USA.

Ta szeroko zakrojona współpraca zaowocowała znaczącym udziałem Kandydatki w pozyskiwaniu i realizacji grantów zarówno naukowych jak i w ramach współpracy z sektorem gospodarczym. Jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora w latach 2010-2012 była członkiem zespołów badawczych 7 projektów realizowanych we współpracy z innymi jednostkami macierzystej uczelni, bądź firmą farmaceutyczną Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2011-2020 kontynuowała i rozszerzała współpracę w ramach realizacji 4 projektów badawczych jako wykonawca, a w przypadku 7 projektów jako ich kierownik.

Kandydatka już przed uzyskaniem stopnia doktora, brała udział w wielu szkoleniach i warsztatach podnosząc swoje kompetencje naukowe dotyczące zarówno badań przedklinicznych jak i klinicznych oraz analizy uzyskanych wyników. Po uzyskaniu stopnia doktora istotnie zwiększyła swoją aktywność w tym zakresie uczestnicząc w kolejnych szkoleniach i warsztatach.

Wyrazem uznania osiągnięć naukowych Pani dr Agnieszki Karbownik oraz ważnym elementem pracy na rzecz środowisk naukowych w kraju oraz za granicą jest recenzowanie prac nadesłanych do druku, w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowych i wysokim współczynniku IF, a związanych z realizowaną przez Nią tematyką. Na przestrzeni lat 2016-2021 wykonała 76 recenzji; dla *American Journal of Anesthesia and Clinical Research, Annals of Cardiology and Cardiovascular Diseases, Anestezjologia i Ratownictwo, AntibioticsMDPI, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Biomedicine and Pharmacotherapy, Biomedicines MDPI, Cancers, Current Medical Research & Opinion, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, Targets and Therapy, Drug Design, Development and Therapy, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Farmacja Współczesna (10 recenzji), Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, Journal of Bioequivalence Studies, Journal of Dental and Oral Health, Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control, Journal of Medical Science, JSM Clinical Pharmaceutics, Molecules MDPI, Pharmaceutics, PharmaceuticsMDPI,*

Scientific Journal of Immunology and Immunotherapy, Scientific Journal of Molecular Biomarkers and Diagnosis, Pharmacology and Toxicology, The Scientific Pages of Neuro Oncology, Therapeutic Drug Monitoring (28 recenzji), Thoracic Cancer, World Journal of Surgical Oncology.

Szczególnym docenieniem i wyróżnieniem aktywności na tym polu była **nagroda dla najlepszego recenzenta „Best Reviewer Award”**, która w 2018 roku została przyznana przez czasopismo Therapeutic Drug Monitoring.

Już w 2012 roku otrzymała wyróżnienie za streszczenie i plakat jako współautor pracy: *“Evaluation of surface contamination with eight antineoplastic drugs in preparation and administration areas in Polish hospitals”* przedstawionej na Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Szpitalnych (*European Association of Hospital Pharmacists*) w Mediolanie. Również Władze, rodzimej Uczelni, doceniły wysiłek naukowo-badawczy Kandydatki przyznając w okresie studiów doktoranckich stypendium Rektora UMP, a w latach 2017-2020, czterokrotnie, zespołowe Nagrody Naukowe.

Swoim doświadczeniem naukowym oraz ofertą współpracy może dzielić się jako członek towarzystw naukowych; Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych – PolLASA, Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce–GCPpl oraz Grupy Roboczej ds. Badań Niekommercyjnych w ramach GCPpl.

O znaczącej pozycji naukowej dr Agnieszki Karbownik świadczy też fakt, że w 2021 roku została zaproszona jako Redaktor gościnny wydania specjalnego czasopisma *Pharmaceutics* (IF 4.421) pt.: *„The effect of gastrectomy on the drug activity”*, a kilka lat wcześniej do Rady Redakcyjnej czasopisma naukowego *Farmacja Współczesna* (Wydawnictwo Akademia Medycyny w Warszawie).

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr Agnieszka Karbownik prowadzi ćwiczenia, seminaria oraz wykłady na różnych kierunkach UMP; Farmacji, Dietetyce, Położnictwie (studia I i II stopnia), Zdrowiu publicznym oraz Ratownictwie medycznym z przedmiotów: *Farmakoterapia z naukową informacją o lekach, Biofarmacja, Farmakologia i farmakoterapia oraz interakcja leków z żywnością, Nauka o leku, Prawo farmaceutyczne, Farmakoterapia w medycznych czynnościach ratunkowych, Farmakologia, Farmakologia kliniczna* oraz fakultety: *Badania kliniczne, Opieka nad pacjentem onkologicznym, Analiza błędów lekowych, współpraca lekarza i farmaceuty, Wiek dojrzały i podeszły-problemy zdrowotne.*

W latach 2011-2013 byłam koordynatorem przedmiotu: *Farmakologia i farmakoterapia oraz interakcja leków z żywnością* na kierunku Dietetyka, następnie w latach 2017-2020 przedmiotów fakultatywnych: *Badania kliniczne* i *Opieka nad pacjentem*

onkologicznym na Farmacji, a od roku akademickiego 2019/2020 przedmiotu: *Biofarmacja* na tymże kierunku. We współpracy z pracownikami Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji przygotowywała sylabusy oraz kolokwia zaliczeniowe tych przedmiotów.

W latach 2007-2011, jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora, była opiekunem 8 prac magisterskich realizowanych na kierunku Farmacja. W tym okresie była też współopiekunem trzech studentów kierunku Farmacja, którzy odnieśli znaczące sukcesy, prezentując wyniki wspólnych badań na Międzynarodowych Kongresach Młodych Naukowców i zajmując w czołowe miejsca konkursowe.

Po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2012-2020 była kierownikiem i opiekunem 22 prac magisterskich studentów Farmacji oraz 1 pracy licencjackiej na kierunku Dietetyka. Przygotowuje też recenzje prac dyplomowych, w okresie od 2011 roku wykonała 20 recenzji prac magisterskich oraz 2 licencjackich. W tym okresie odniosła też dalsze sukcesy jako współopiekun kolejnych 5 studentów, nagrodzonych na Międzynarodowym Kongresie Młodych Naukowców czy Wydziałowym konkursie Prac Magisterskich.

Dwoje spośród wspomnianych 8 studentów, laureatów licznych konkursów, których dr Agnieszka Karbownik była współopiekunem naukowym, wybrało ścieżkę rozwoju naukowego, a Pani dr Agnieszka Karbownik, zgodnie z uchwałą Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych UMP, została promotorem pomocniczym w ich przewodach doktorskich. W latach 2015-2018 pełniła taką funkcję w przewodzie doktorskim mgr Katarzyny Sobańskiej, a od 2021 mgr Anny Stachowiak. W obu tych przewodach promotorem jest dr hab. Edyta Szalek z macierzystej Katedry i Zakładu, z którą dr Agnieszka Karbownik współpracuje od początku swojej naukowej drogi.

Pani dr Agnieszka Karbownik, w dalszym ciągu zaraża młodych ludzi swoją pasją naukową, towarzysząc im u początku drogi naukowego rozwoju, czego kolejnym przykładem może być funkcja (w latach 2019-2020) opiekuna naukowego dwóch grantów studenckich w ramach Studenckiego Towarzystwa Naukowego; *„Ocena wpływu atorwastatyny na farmakokinetykę sorafenibu u szczurów”* oraz *„Ocena wpływu metforminy na farmakokinetykę sorafenibu u szczurów”*.

Sukcesy dydaktyczne Kandydatki są też efektem ciągłego podnoszenia swoich kompetencji w tym obszarze, poprzez udział w różnych szkoleniach. Ich przykładem mogą być realizowane w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 współfinansowane ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego z projektu „Kształcenie, kompetencje, komunikacja i konkurencyjność; cztery filary rozwoju UMP”: „Budowanie programu nauczania opartego na efektach kształcenia” oraz „Zwrot inwestycji edukacyjnej a symulacja medyczna – jak zacząć, nie zachłysnąć się i pozostać nauczycielem akademickim” (w ramach II edycji Dni Jakości UMP).

Dr Agnieszkę Karbownik cechuje też znacząca aktywność dydaktyczna w obszarze kształcenia podyplomowego. Jest wykładowcą, na licznych kursach podyplomowych w ramach specjalizacji aptecznej, klinicznej i szpitalnej, prowadząc tematy: *Farmakokinetyka kliniczna leków wymagających monitorowania; Postępy w farmacji klinicznej; Biorównoważność leków; Metody zwiększania skuteczności i bezpieczeństwa terapeutycznego; Postępy w naukach farmaceutycznych i farmakoterapii; Nowoczesne produkty lecznicze; Opieka farmaceutyczna nad pacjentem onkologicznym; Wybrane zagadnienia farmakologiczne leczenia chorych w stanach krytycznych; Metody zwiększania skuteczności i bezpieczeństwa terapeutycznego; Postępy w farmacji szpitalnej; Zasady bezpiecznego postępowania z lekami cytostatycznymi; Bezpieczeństwo farmakoterapii onkologicznej; Bezpieczeństwo pracy i przygotowanie leków cytotoksycznych; Biofarmacja i farmakokinetyka.*

W latach 2016-2019 pełniła funkcję kierownika specjalizacji szkolenia specjalizacyjnego z Farmacji Klinicznej. Zarówno przygotowanie merytoryczne jak i sposób prowadzenia kursów spotkały się z uznaniem słuchaczy, co wyrażone zostało poprzez bardzo wysokie noty w ankietach oraz przyznaniem w 2020 roku Zespołowej Nagrody Dydaktycznej Rektora UMP oraz Indywidualnej Nagrody Organizacyjnej.

W zakresie osiągnięć organizacyjnych oraz popularyzujących naukę, dr Agnieszki Karbownik, należy podkreślić, że jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora, w 2008 roku pełniła obowiązki opiekuna praktyk wakacyjnych 4 studentów z kierunku Farmacja w Aptece Szpitalnej, w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego UMP. W roku 2010 przeprowadziła warsztaty: „Bezpieczeństwo stosowania produktów w badaniach klinicznych. Zdarzenia niepożądane a działanie niepożądane produktu badanego” podczas XI Ogólnopolskiego Spotkania Farmacji Onkologicznej.

Uczestniczy aktywnie w organizacji, jako członek Komitetu Organizacyjnego oraz przebiegu jak członek Komisji oceniającej, Studenckiej Konferencji Naukowej i Konkursu Prac Magisterskich macierzystego Wydziału.

W latach 2018-2020 organizowała zajęcia o tematyce leków oraz warsztaty małego chemika dla przedszkoli przedstawiając autorskie prelekcje skierowane do dzieci i młodych uczniów. Kierowała też projektem finału konkursu „Bezpiecznym być”, który został zorganizowany przez Komendę Straży Miejskiej Miasta Poznania dla uczniów Zespołu Szkół Specjalnych nr 105 przy ul. Nieszawskiej w Poznaniu.

W ramach aktywności aplikacyjnej w latach 2017-2018 była współautorem 2 kart aplikacji produktu o nazwie: „Opracowanie protokołu monitorowania stężenia ketoprofenu u pacjentów po zabiegu gastrektomii leczonych z powodu raka żołądka (innowacja społeczna farmakoterapii przeciwbólowej u pacjentów onkologicznych *pro publico bono*)” oraz „Protokół monitorowania stężenia metamizolu u pacjentów po zabiegu gastrektomii leczonych z

powodu raka żołądka (innowacja społeczna farmakoterapii przeciwbólowej u pacjentów onkologicznych *pro publicobono*)”.

Podsumowanie i wniosek

Pani dr n. farm. Agnieszka Karbownik jest dojrzałym pracownikiem naukowym, posiada pełne umiejętności do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej oraz nawiązywania współpracy, co odzwierciedla Jej duży dorobek naukowy.

Jednorodny cykl publikacji, przedstawiony jako osiągnięcie naukowe, jest dziełem, które ze względu na swoją spójność, kompleksowość, nowatorski charakter oraz wkład w rozwój dyscypliny, spełnia wymogi określone przez ustawę. Habilitantka wykazuje także istotną aktywność naukową, realizując badania we współpracy z jednostkami naukowymi macierzystej uczelni, innymi ośrodkami akademickimi w Polsce i za granicą. Na uwagę zasługuje też imponująca aktywność dydaktyczna i organizacyjna Kandydatki.

W związku z powyższym, wyrażam opinię, że dr n. farm. Agnieszka Karbownik spełnia wymogi określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., dotyczące osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i w pełni zasługuje na jego uzyskanie. Tym samym wnoszę o dopuszczenie Kandydatki, do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.