



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Prof. dr hab. farm. Jacek Sapa
Katedra Farmakodynamiki
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Kraków, 8 II 2022

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. farm. Agnieszki Karbownik w postępowaniu habilitacyjnym**

Podstawowe dane o Kandydatce

Doktor nauk farmaceutycznych Agnieszka Karbownik uzyskała dyplom magistra farmacji w roku 2007, na podstawie pracy magisterskiej pt. *“Porównanie niepożądanych działań leczenia neoadiuwantowego w schematach AC i AT miejscowo zaawansowanego raka piersi”* realizowanej na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w roku 2011 na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: *Wpływ cukrzycy na parametry farmakokinetyczne paracetamolu po podaniu dożylnym”*, (Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, promotor: prof. dr hab. n. farm. Edmund Grześkowiak).

Od ukończenia studiów do chwili obecnej jej praca badawczo-dydaktyczna związana jest Katedrą i Zakładem Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego w Poznaniu, początkowo jako słuchacz studium doktoranckiego, od marca 2009 roku jako asystent, a od stycznia 2015 adiunkt. W latach 2007-2010 pracowała również jako młodszy

Katedra Farmakodynamiki

30-688 Kraków, ul. Medyczna 9, tel. +48 12 620 55 30, e-mail: jacek.sapa@uj.edu.pl
www.farmacja.cm.uj.edu.pl

asystent w aptece szpitalnej (Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego). Kandydatka legitymuje się prawem wykonywania zawodu farmaceuty (data uzyskania 07.08.2007) oraz specjalizacją w zakresie farmacji klinicznej (data uzyskania 15.01.2014).

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane jest: *„Aspekty farmakokinetyki oraz penetracji tkankowej nowoczesnych leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinaz tyrozynowych – lapatynibu i sorafenibu, z zastosowaniem modelu in vivo”*.

Jest to cykl 5-ciu prac oryginalnych (publikacje H1-H5), opublikowanych w latach 2018-2020 o łącznej wartości wskaźnika IF wnoszącym 15,489, punktów MNiSW – 370 i liczbie cytowań - 8 (wg. bazy Web of Science) – na podstawie analizy bibliometrycznej na dzień 29.06.2021.

Należy podkreślić, że habilitantka we wszystkich pracach jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, co jest jednym z kluczowych wymogów w publikacjach zaliczanych do osiągnięcia naukowego w ubieganiu się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Przekłada się to jednoznacznie na jej dominujący wpływ w realizację badań i publikowanie otrzymanych wyników i jest w pełni zgodne z deklarowanymi oświadczeniami współautorów publikacji.

Tematyka podjętych badań w publikacjach habilitacyjnych dotyczy oceny interakcji inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych we współczesnej terapii nowotworów tj: lapatynibu i sorafenibu z wybranymi lekami w modelach eksperymentalnych u zwierząt. Należy podkreślić, iż otrzymane wyniki mogą rzucić nowe światło na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków, przy równoczesnym stosowaniu innych substancji leczniczych. Można zatem uznać istotne znaczenie praktyczne przeprowadzonych badań. W pierwszej kolejności habilitantka podejmuje zadanie badawcze oceniające wzajemne oddziaływanie na siebie dwóch leków lapatynibu i paracetamolu w ocenie farmakokinetycznej u szczurów. Wybór tej interakcji znajduje uzasadnienie mając na uwadze częste stosowanie przez pacjentów paracetamolu jako leku przeciwbólowego lub przeciwgorączkowego. Analiza otrzymanych parametrów farmakokinetycznych pokazuje istotny wpływ tego połączenia lekowego na zmianę skuteczności i bezpieczeństwa tych leków stosowanych osobno. Konkluzje, które nasuwają się to potencjalny wzrost hepatotoksyczności przy równoczesnym stosowaniu lapatynibu z paracetamolem i spadek skuteczności przeciwbólowej paracetamolu,

(publikacja H1). Badania interakcji sorafenibu z paracetamolem wskazują, że takie połączenie potencjalnie może skutkować zwiększeniem stężenia sorafenibu i zwiększoną ekspozycją na jego aktywny metabolit N-tlenek sorafenibu, co może polepszyć skuteczność terapii p/nowotworowej, ale również nieść ryzyko nasilenia działań niepożądanych (publikacja H3). Wzrost stężenia sorafenibu w osoczu może być spowodowany wpływem paracetamolu na jelitową P-glikoproteinę, co może skutkować zwiększoną ekspozycją sorafenibu w mózgu (publikacja H4). Mając na uwadze, iż sorafenib jest wykorzystywany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, gdzie również u pacjentów stwierdza się zaburzenia metaboliczne (cukrzyca typu 2, hiperlipidemia), habilitantka oceniła ryzyko interakcji sorafenibu z metforminą i atorwastatyną w modelu zwierzęcym. Otrzymane wyniki wskazują, iż połączenie sorafenib-atorwastatyna wiąże się ze wzrostem ekspozycji na atorwastatynę i może prowadzić do zwiększonego ryzyka działań niepożądanych statyn. Z kolei interakcja sorafenibu z metforminą na podstawie uzyskanych doświadczalnie parametrów farmakokinetycznych nie powinna dawać istotnego ryzyka zwiększenia działań niepożądanych. Wymaga to jednak dalszych poszerzonych badań, również w kierunku potencjalnego ryzyka obniżenia skuteczności terapii przeciwnowotworowej (publikacja H5).

Kontynuując zainteresowania badawcze aspektami poprawy skuteczności terapeutycznej lapatynibu w leczeniu raka piersi, szczególnie w sytuacji obecności przerzutów do mózgu, habilitantka poddała ocenie doświadczalnej jego zmianę dystrybucji do OUN w obecności inhibitora BCRP i glikoproteiny P jakim jest elakridar. Otrzymane wyniki wskazały, że podanie szczyrom elakridaru zwiększa stężenie maksymalne lapatynibu w tkance mózgowej (publikacja H2). Badania te potwierdzają słuszność koncepcji poszukiwania nowych możliwości poprawy przenikalności nowych leków nowotworowych do tkanki mózgowej, celem polepszenia skuteczności terapeutycznej.

Oceniając całościowo przeprowadzone badania doktor Agnieszki Karbownik trzeba mocno podkreślić ich oryginalność oraz praktyczne wykorzystanie otrzymanych wyników. Obserwacje i uzyskane parametry farmakokinetyczne na modelu zwierzęcym mogą polepszyć bezpieczeństwo i skuteczność terapii z wykorzystaniem sorafenibu i lapatynibu, co uzasadnia aktualność i celowość tematyki badawczej podjętej przez habilitantkę.



Ocena działalności naukowej

Z wyłączeniem prac wchodzących w zakres osiągnięcia naukowego, w dorobku doktor Agnieszki Karbownik możemy wymienić: 49 prac oryginalnych i 21 prac poglądowych (IF= 64,677; punkty MNiSW = 1155) według analizy bibliometrycznej z dnia 29.06 2021. Do dorobku naukowego należy również uwzględnić komunikaty zjazdowe – 37 krajowych i 9 zagranicznych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka opublikowała 7 prac oryginalnych, 13 prac poglądowych oraz 1 pracę kazuistyczną. Główna tematyka badawcza dotyczy rozwiązywania i wyjaśniania problemów z obszarów farmakokinetyki i biofarmacji.

Po uzyskaniu stopnia doktora aktywność naukowa ulega znacznej progresji, co znajduje odzwierciedlenie m.in. w liczbie publikowanych prac: 36 prac oryginalnych, 8 prac poglądowych oraz 5 prac kazuistycznych. Doktor Agnieszka Karbownik wykazuje się również istotną aktywnością zjazdową, co możemy zauważyć w licznych wystąpieniach na konferencjach krajowych i zagranicznych – 25 wykładów.

Na podkreślić, iż w realizacji działalności naukowej habilitantka rozwija współpracę z innymi zewnętrznymi jednostkami. W roku 2008 brała udział w przygotowywaniu preparatów próbek w badaniu klinicznym dla firmy Astra Zeneca (Trial Numer AZD2171) w Pracowni Leku Cytotoksycznego Apteki Szpitalnej, Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

W latach 2010-2017 doktor Agnieszka Karbownik brała udział w zespołach badawczych realizujących projekty z jednostkami zewnętrznymi m.in.: Szpital Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, Teva Pharmaceuticals Polska, Phytopharm Kłęka S.A. W ramach współpracy była też autorem raportu dla firmy Phytopharm Kłęka S.A.: *Dostępność biologiczna betaazaronu, tujonu i etanolu z preparatów roślinnych: Dentosept i Dentosept niskoazaronowy (próba rozwojowa), Dentosept A, Tinctura Salviae Phytopharm podanych królikom doustnie i na śluzówkę jamy ustnej* (2017). Ten aspekt współpracy na płaszczyźnie naukowo-wdrożeniowej obrazuje umiejętności i kompetencje kandydatki wymagane w późniejszej samodzielnej działalności. Potwierdzeniem tego jest również współautorstwo kart aplikacji produktów:

- „Opracowanie protokołu monitorowania stężenia ketoprofenu u pacjentów po zabiegu gastrektomii leczonych z powoduraka żołądka (innowacja społeczna farmakoterapii przeciwbólowej u pacjentów onkologicznych pro publico bono)”- 2017,

- „Protokół monitorowania stężenia metamizolu u pacjentów po zabiegu gastrektomii leczonych z powodu raka żołądka (innowacja społeczna farmakoterapii przeciwbólowej u pacjentów onkologicznych pro publico bono)” – 2018.

Niewątpliwie trzeba podkreślić bardzo szeroką współpracę naukową i wdrożeniową z różnymi jednostkami naukowymi, klinicznymi i firmami farmaceutycznymi w kraju, z mniejszą aktywnością zagraniczną, gdzie kandydatka wymienia jedynie kontakty z dr hab. Anną Wolc, (Department of Animal Science, Iowa State University, USA) w zakresie wykonywania obliczeń i analiz statystycznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora habilitantka była kierownikiem projektów finansowanych przez Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu – 7 projektów w latach 2011-2018. Obecnie jest wykonawcą w grantie *„Phospholipids as excipients in Amorphous Solid Dispersions: an attempt to establish hot-melt-extrusion for oral formulations of poorly soluble drugs”* finansowanym przez Phospholipid Research Centre (projekt realizowany od 2021 roku).

O rozpoznawalności naukowej, szczególnie w realizowanej tematyce badawczej mogą świadczyć liczne recenzje prac naukowych w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. W latach 2016-2021 habilitantka przygotowała 76 recenzji.

Podsumowując, całościowy dorobek naukowy habilitantki (łącznie 5-cioma pracami zaliczonymi do osiągnięcia naukowego) to 75 prac, IF= 80,166; punkty MNiSW = 1525, Indeks Hirscha – 8 (wg. bazy Web of Science).

Całokształt dorobku naukowego habilitantki należy ocenić bardzo wysoko, mając na uwadze nie tylko wskaźniki publikacyjne, ale również tematykę badawczą i zastosowany warsztat eksperymentalny. Niewątpliwie, stosowane metodyki badań, interpretacja otrzymanych wyników, świadczą o wysokiej znajomości problemu przez habilitantkę i czynią ją ekspertem rozpoznawalnym w tej tematyce.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

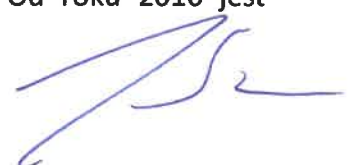
Działalność dydaktyczna kandydatki dominująco związana jest z prowadzeniem zajęć ze studentami - ćwiczenia, seminaria, wykłady na kierunkach: farmacja, dietetyka, położnictwo, zdrowie publiczne, ratownictwo medyczne. Na kierunku farmacja prowadzi przedmioty: *„Farmakoterapia z naukową informacją o lekach”* (ćwiczenia), *„Biofarmacja”* (ćwiczenia) oraz



4 fakultety (seminaria). Na pozostałych wymienionych kierunkach bierze udział w realizacji 5 przedmiotów: „*Farmakologia i farmakoterapia oraz interakcja leków z żywnością*” (wykłady, seminaRIA - kierunek dietetyka), „*Nauka o leku*” (wykłady, seminaRIA - kierunku zdrowie publiczne WNOZ), „*Farmakoterapia w medycznych czynnościach ratunkowych*” (seminaria – kierunek ratownictwo medyczne), „*Farmakologia*” (wykłady – kierunek - położnictwo I stopnia), „*Farmakologia kliniczna*” (wykłady - kierunek - położnictwo II stopnia). Od lat 2007-2020 prowadziła wykłady na licznych kursach podyplomowych (14 tematów w załączonym autoreferacie) w ramach specjalizacji aptecznej, klinicznej i szpitalnej dotyczące m.in. skuteczności i bezpieczeństwa terapii, farmakokinetyki klinicznej i biofarmacji, czy farmacji klinicznej. Habilitantka była opiekunem 30 prac magisterskich na kierunku farmacja oraz recenzentem 20 prac magisterskich i 2 prac licencjackich. Należy podkreślić, iż wykonywane po jej opiece naukowe prace były wyróżniane na studenckich konferencjach naukowych - krajowych i zagranicznych. Znacząca aktywność dydaktyczna przejawia się również w podejmowaniu zadań opiekuna naukowego działalności studenckiej, czego przykładem jest zaangażowanie w realizację dwóch grantów studenckich w ramach STNu: „*Ocena wpływu atorwastatyny na farmakokinetykę sorafenibu u szczurów*” oraz „*Ocena wpływu metforminy na farmakokinetykę sorafenibu u szczurów*” (w latach 2019-2020).

Doktor Agnieszka Karbownik pełniła również funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr farm. Katarzyny Sobańskiej (w latach 2015-2018, tytuł rozprawy doktorskiej: „*Wpływ pory podania leku na skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu u ludzi oraz na penetrację sunitynibu przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i barierę krew-ciecz wodnista oka w modelu zwierzęcym*”, promotor: dr hab. Edyta Szalek).

Aktywność organizacyjna doktor Agnieszki Karbownik szczególnie przejawia się w czynnej działalności w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji – w 2006 cyklicznego Ogólnopolskiego Sympozjum „*Niepożądane działania leków*”; w latach 2018-2020 studenckiej konferencji naukowej Konkursu Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Habilitantka jest również członkiem organizacji i towarzystw naukowych jak: Polskie Towarzystwo Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych – PoLLASA (od 2017); Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce – GCPpl (od 2017); Grupa Robocza ds. Badań Niekommercyjnych w ramach GCPpl (od 2019); Polskie Towarzystwo Farmacji Klinicznej (od 2020). Od roku 2016 jest



Sekretarzem Rady Redakcyjnej czasopisma naukowego Farmacja Współczesna (Wydawnictwo Akademia Medycyny w Warszawie).

W przypadku pracowników naukowych istotne jest również organizowanie przekazywanie wiedzy w ramach popularyzacji nauki. Ta sfera aktywności jest również zauważalna u habilitantki, o czym mogą świadczyć zajęcia o tematyce dotyczącej leków oraz warsztaty małego chemika dla przedszkoli (autorskie prelekcje w latach 2018-2020). Podobnie kierowanie projektem finału konkursu „Bezpiecznym być”, który został zorganizowany przez Komendę Straży Miejskiej Miasta Poznania dla uczniów ze szkół specjalnych.


W sferze aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej doktor Agnieszka Karbownik była kilkakrotnie nagradzana - w roku 2017, 2018, 2019 i 2020 Zespołowe Nagrody Naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, w 2020 roku Indywidualna Nagroda Organizacyjna oraz Zespołowa Nagroda Dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego.

Wniosek końcowy

Mając na uwadze wartość przedstawionego osiągnięcia naukowego, jak również całość aktywności naukowej, umiejętności prowadzenia badań i współpracy, znaczącą aktywność dydaktyczną i organizacyjną mogę stwierdzić, iż doktor Agnieszka Karbownik spełnia uznane kryteria dla kandydatów ubiegających się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Prowadzone badania i publikowane wyniki stanowią oryginalny i istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, a habilitantka wykazała się predyspozycjami badawczymi, aby stać się samodzielnym pracownikiem nauki. Podjęte współprace naukowe pokazują umiejętność kandydatki do rozwijania wzajemnej współpracy badawczej, co niewątpliwie jest dziś kluczem do spektakularnych wyników w nauce.

Pozytywnie rekomenduję nadanie doktor nauk farmaceutycznych Agnieszce Karbownik stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauk farmaceutycznych i przedkładam niniejszą recenzję z rekomendacją Komisji Habilitacyjnej do dalszego procedowania.

Katedra Farmakodynamiki UJ CM


prof. dr hab. Jacek Supa
kierownik