



Gdański Uniwersytet Medyczny  
KATEDRA BIOFARMACJI  
I FARMAKODYNAMIKI

Medical University of Gdańsk  
DEPARTMENT OF BIOPHARMACEUTICS  
AND PHARMACODYNAMICS

Prof. dr hab. dr h.c. Roman Kaliszan, czł. rzecz. PAN, czł. koresp. PAU  
tel. +48 58 3491493 fax: +48 58 3491962  
ul. Gen. J. Hallera 107, PL 80-416 Gdańsk  
e-mail: [roman.kaliszan@gumed.edu.pl](mailto:roman.kaliszan@gumed.edu.pl); web: [kaliszan.gumed.edu.pl](http://kaliszan.gumed.edu.pl)

Gdańsk, 2016-03-09

### Opinia

na temat kandydatury **dr n. med. Sylwii Flis**

do stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w zakresie nauk farmaceutycznych prowadzi Rada Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego według posiadanych pełnych uprawnień i wymaganych procedur. Stwierdzam, że przedstawiona dokumentacja wniosku habilitacyjnego jest kompletna i spełnia wymogi formalne.

Dr n. med. Sylwia Flis urodziła się w 1973 r. W 1998 r. została magistrem biologii po ukończeniu studiów na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. W tym samym roku podjęła pracę w Zakładzie Neurofizjologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie jako asystent w Zakładzie Neurofizjologii. W latach 1999-2006 pracowała jako starszy specjalista w Zakładzie Farmakologii Narodowego Instytutu Leków w Warszawie. W tym Zakładzie jest adiunktem od 2006 r. Przedtem, w dniu 21. czerwca 2005 r. w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie obroniła pracę doktorską pt. „*Proapoptotyczne i*

*antyangiogenne działanie sulindaku i jego metabolitów*” (promotor: prof. dr hab. Jacek Sławiński), uzyskując stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej.

W latach 2010-2012 Kandydatka do habilitacji odbyła staż naukowy po doktoracie na uznanym Temple University, School of Medicine, Department of Microbiology and Immunology w Filadelfii, USA. Prowadzi udokumentowaną publikacyjnie międzynarodową współpracę naukową z zespołem Prof. Sheli Gorinstein z Zakładu Chemii Leków i Produktów Pochodzenia Naturalnego Uniwersytetu Hebrajskiego w Jerozolimie, Izrael. Owocna naukowo jest także współpraca Habilitantki z Zakładem Mikrobioanalitik Wydziału Chemii Politechniki Warszawskiej.

Rozwijanie współpracy naukowej, a także skuteczność w zakresie pozyskiwania grantów badawczych, to ważne argumenty przy staraniach o stopień doktora habilitowanego. Kierownictwo dwóch grantów uzyskanych w konkursach ogólnopolskich oraz status głównego wykonawcy i wykonawcy w dwóch innych grantach MNiSZW/NCN, obok dorobku publikacyjnego, pozwalają na uznanie pozycji dr Sylwii Flis, jako lidera i partnera naukowego w projektach badawczych obejmujących ocenę aktywności biologicznej leków *in vitro*.

Dr Sylwia Flis może się wykazać akademickim dorobkiem dydaktycznym. W kontekście starań o stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych chciałbym zauważyć opiekę nad praktykami studentów farmacji w Narodowym Instytucie Leków oraz promotorstwo pomocnicze pracy doktorskiej Agnieszki Gnyszki, obronionej w 2015 r. na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dodać tu też należy opiekę nad czterema pracami magisterskimi – co prawda, nie studentów farmacji, lecz Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego. Uważam, że pięć referatów dr Sylwii Flis na temat farmakoterapii nowotworów, wygłoszonych w Narodowym Instytucie Leków oraz w Centrum Onkologii w Warszawie, można zaliczyć do popularyzacji nauk farmaceutycznych. Stwierdzam, że wobec ważnych farmaceutycznych aspektów prowadzonych przez

Habilitantkę badań naukowych, można uznać, że spełnia Ona oczekiwania od kandydatów do stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych. Uważam, że na pewno w niemieckim stopniu dr n. med. Sylwia Flis kwalifikowałaby się do habilitacji z zakresu biologii medycznej, z którego uzyskała doktorat.

Dr Sylwia Flis jest członkiem Polskiego Towarzystwa Cytometrii oraz Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Była powoływana na recenzenta maszynopisów prac nadsyłanych do publikacji w *European Journal of Pharmacology*, *Current Medicinal Chemistry* oraz *PlosOne*.

Zainteresowania badawcze Sylwii Flis od początku pracy naukowej skupiały się na kulturach tkankowych. W trakcie wykonywania pracy doktorskiej opanowała odpowiedni warsztat naukowy. Dzięki temu, przed doktoratem opublikowała dwie prace doświadczalne i jeden rozdział książkowy. Ukazały się one, co prawda, w mniej renomowanych wydawnictwach, ale wraz z dziewięcioma komunikatami z sympozjów międzynarodowych i krajowych, zwróciły uwagę na umiejętności eksperymentalne Autorki. Stała się Ona docenianym partnerem badawczym, zwłaszcza dla specjalistów z zakresu chemii leków, potrzebujących miar aktywności biologicznej *in vitro* potencjalnych preparatów przeciwnowotworowych.

Dorobek publikacyjny, który zgromadziła S. Flis po doktoracie obejmuje (włącznie z 7 publikacjami składającymi się na habilitacyjne osiągnięcie naukowe) 16 prac pełnotekstowych w czasopiśmie specjalistycznym o sumarycznym IF = 62,507. Dorobek ten uzupełnia 11 streszczeń komunikatów sympozjalnych, w tym 9 przedstawionych na zjazdach międzynarodowych. Ustnie Habilitantka przedstawiła dwa referaty konferencyjne przed doktoratem i dwa – po doktoracie (w tym jeden za granicą).

Według bazy Web of Science prace S. Flis uzyskały 181 cytowań niezależnych, a indeks Hirscha wynosi dla nich 10. Zatem standardowe parametry naukometryczne można uznać za

dobrze dla kandydata do habilitacji w zakresie nauk farmaceutycznych. Tutaj jednak muszę zauważyć, że biomolekularna tematyka badawcza, uprawiana przez Habilitantkę, cieszy się szczególną „cytowalnością”. Przekłada się to też na wysokie współczynniki oddziaływania (IF) czasopism specjalistycznych. Cztery prace z raczej niewiodącym wkładem Habilitantki, opublikowane w *Leukemia* i *Blood*, przyniosły Jej prawie 40 punktów IF. Trzeba jednak przyznać, że szereg publikacji niewątpliwie prowadzonych przez Habilitantkę, włącznie z kilkoma pracami składającymi się na naukowe osiągnięcie habilitacyjne, zostało opublikowane w solidnych czasopismach biochemiczno-biomedycznych.

Cykl publikacji dr Sylwii Flis składający się na naukowe osiągnięcie habilitacyjne ma tytuł „*Poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych w nowotworach jelita grubego – badania in vitro*”. Cykl obejmuje 7 publikacji w czasopismach specjalistycznych o sumarycznym IF = 15,311. Pięć publikacji ma charakter oryginalny, doświadczalny, zaś dwie dotyczą przeglądu stanu wiedzy w tematyce habilitacji. W sześciu składowych publikacjach Habilitantka jest pierwszą autorką. Spójny charakter osiągnięcia habilitacyjnego, a także oświadczenia współautorów, potwierdzają wiodącą rolę dr Sylwii Flis w sformułowaniu koncepcji badawczej, przy wykonaniu prac doświadczalnych oraz przy pisaniu publikacji.

Cykl publikacji habilitacyjnych zawiera konkretnie sformułowane oraz konsekwentnie realizowane zadanie badawcze. Zakładając zasadnie modyfikacje epigenetyczne jako jedną z przyczyn rozwoju nowotworów jelita grubego, Autorka postanowiła zbadać *in vitro* wpływ inhibitorów metylotransferaz DNA (DNMT) oraz deacetylaz histonów (HDAC) na przeżywalność komórek nowotworowych. Podjęte badania mają znamiona nowości naukowej a uzyskane wyniki wnoszą oryginalny wkład do współczesnej onkologii molekularnej.

Habilitantka rozpoczęła badania w swym projekcie habilitacyjnym od wykazania, że inhibitory HDAC, etinostat i dihydroksyaminowy kwas suberynowy, nie tylko same działają cytotoksycznie, ale także nasilają w przypadku trzech badanych linii komórkowych

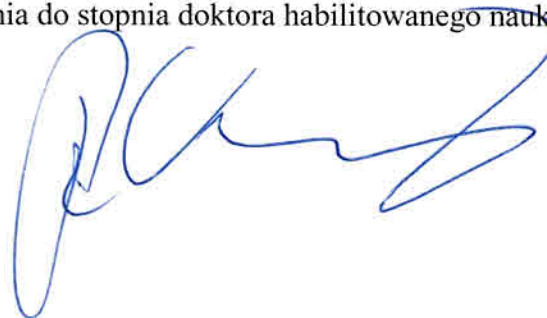
cytostatyczne efekty standardowo używanych w chemioterapii nowotworów jelita grubego leków: 5-fluorouracylu i oksaliplatyny. Podobnie, korzystne interakcje Autorka wykazała w przypadku standardowo stosowanych cytostatyków i wybranych inhibitorów DNMT: zebularyny i 5-azacytydyny. Obserwacje te dają niewątpliwie racjonalne biologiczne przesłanki do oczekiwania, że inhibitory HDAC oraz DNMT mogłyby znaleźć zastosowanie w terapii wielolekowej nowotworów jelita grubego. Oczywiście, przejście do etapu badań klinicznych jest jeszcze dalekie. Najpierw należałoby określić, czy badane związki (etinostat, dihydroksyaminowy kwas suberynowy, zebularyna i 5-azacytydyna) spełniają strukturalne warunki tzw. „*drug-likeness*”, tzn. czy ich właściwości fizykochemiczne umożliwiają wystąpienie działania *in vivo*. Można mieć nadzieję, że współpraca naukowa ze specjalistami w zakresie chemii leków (ang. *medicinal chemistry*) z Narodowego Instytutu Leków pozwoli na właściwe farmaceutyczne ukierunkowanie dalszych badań.

Specjalny, aczkolwiek spójny tematycznie, wątek osiągnięcia habilitacyjnego dotyczy „potencjału preparatów pochodzenia roślinnego w zapobieganiu i/lub wspomaganie terapii chorób nowotworowych”. Akurat nie podzielam opinii Habilitantki, że ten potencjał „jest wciąż niedoceniany”. Uważam raczej, że jest przeceniany z punktu widzenia farmacji czy medycyny opartej na faktach (EBM). Odsyłam w tym miejscu do nowych publikacji: I.C. Harris, J.S. Brugge, *Nature* 527, 170, 2015; E. Piskunova et al., *Nature* 527, 186, 2015; M. Scudellari, *Nature* 528, 322, 2015. Oczywiście, z biologicznego punktu widzenia wykazane przez Habilitantkę w eksperymencie *in vitro* działanie antyoksydacyjne jagód nie podlega kwestionowaniu. Jednak wniosek odnośnie do zapobiegania rakowi jelita grubego jest dla mnie, jako reprezentanta nauk farmaceutycznych, raczej zbyt daleko idący. Przyznam w tym miejscu, że wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego dwie publikacje przeglądowe napisane są zgodnie z zasadami krytycyzmu naukowego i świadczą o umiejętności Habilitantki obiektywnego podejścia do tematyki poszukiwania nowych leków oraz sposobów

terapii nowotworów. Jej projekt habilitacyjny ma niewątpliwie charakter badań podstawowych nakierowanych na poszukiwanie celów molekularnych dla potencjalnych leków i ich kombinacji. Jako taki nie budzi moich zastrzeżeń.

W badaniach objętych cyklem prac habilitacyjnych dr Sylwia Flis udowodniła bardzo dobre przygotowanie w zakresie biochemii, biologii molekularnej i metod biotechnologicznych stosowanych w nowoczesnej farmacji. Wykazała się umiejętnością stawiania racjonalnych hipotez badawczych i sprawnością w zakresie właściwego planowania i realizacji prac doświadczalnych, a także raportowania wyników badań w piśmiennictwie specjalistycznym.

Uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe dr n. med. Sylwii Flis, jak również Jej całościowy dorobek naukowy, dydaktyczny i w zakresie organizacji zaplecza naukowo-badawczego (granty) spełnia warunki kandydowania do stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several large, fluid loops and strokes, positioned to the right of the main text block.