

**Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe oraz całości dorobku
naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
w postępowaniu habilitacyjnym dr n. farm. Moniki Janeczko**

Dr n. farm. Monika Janeczko ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytetu Marii Skłodowskiej-Curie w Lublinie w 2003 roku. Od 2004 r. jest zatrudniona w Katedrze Biologii Molekularnej na Wydziale Nauk Ścisłych i Nauk o Zdrowiu (wcześniej były to Wydział Biotechnologii i Nauk o Środowisku i Wydział Matematyczno- Przyrodniczy), Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego, gdzie pokonuje kolejne szczeble kariery zawodowej, od stanowiska asystenta naukowo--technicznego, poprzez asystenta i aktualnie adiunkta.

Kandydatka ukończyła także studia podyplomowe w zakresie „Zarządzanie badaniami naukowymi i rozwojowymi w jednostkach naukowych” na Wydziale Filozofii, Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego w 2009 r., a także kilka kursów i szkoleń dotyczących technik laboratoryjnych i zasad prowadzenia badań na zwierzętach, co świadczy o rzetelnym i wszechstronnym przygotowaniu Habilitantki do pracy naukowej.

W 2015 r. roku uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych nadany przez Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Benzimidazole o aktywności przeciwgrzybiczej i przeciwbakteryjnej jako specyficzne inhibitory kinazy CK2", której promotorem był prof. dr hab. Ryszard Szyszka, a recenzentami - prof. dr hab. Jan Fiedurek i dr hab. Anna Galicka.

Ocena działalności naukowej

Na całkowity dorobek naukowy dr Janeczko składa się 27 publikacji (w tym 20 prac oryginalnych i 7 rozdziałów w monografiach naukowych), o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 62,678 i punktacji MEiN 1340, które były cytowane 241 razy, a Indeks Hirscha na podstawie Web of Science z dnia 27.07.2022 wyniósł 8. W 16 z nich dr Janeczko była pierwszym autorem, w 5 – drugim, a w pozostałych 6 - dalszym.

Przed doktoratem Kandydatka opublikowała 2 artykuły naukowe i 1 rozdział w monografii (o łącznym IF 5,556 i punktacji MEiN 50). Zdecydowana większość prac, tj. 24 o łącznym

współczynnika oddziaływania $IF = 57,122$ i punktacji MEiN 1290 została wydana już po uzyskaniu stopnia doktora. Siedem z w/w publikacji o łącznym $IF 19,286$ i punktacji MEiN 390 wchodzi w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki.

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora zainteresowania badawcze Kandydatki koncentrowały się głównie na poszukiwaniu związków hamujących aktywność kinaz białkowych (przede wszystkim kinazy CK2), które pełnią bardzo ważną funkcję w regulacji procesów w komórkach eukariotycznych i mają udział w patogenezie wielu chorób, w tym neurodegeneracyjnych, nowotworowych i przewlekłych stanów zapalnych. Efektem tych prac były dwie publikacje w czasopismach z listy filadelfijskiej (w *Molecular and Cellular Biochemistry* i *European Journal of Medicinal Chemistry*), w których dr Janeczko była pierwszym autorem. Inhibitory kinazy CK2 były również przedmiotem pracy doktorskiej Kandydatki oraz działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora, co zaowocowało publikacją w *Bioorganic Chemistry*.

Kolejnym obszarem zainteresowań naukowych Habilitantki były prace nad nowymi związkami przeciwbakteryjnymi. Kandydatka zbadała aktywność szeregu benzimidazoli, naftochinonów oraz 1,2,3-triazolowych pochodnych kumaryny wobec wielu patogennych bakterii Gram(+) i Gram(-), wykazując, że niektóre z nich silnie hamują wzrost drobnoustrojów. Efekty tych prac zostały przedstawione w 4 publikacjach. Ten temat, podobnie jak poszukiwanie nowych substancji przeciwrzybiczych ma ogromne znaczenie praktyczne. Ze względu na niewłaściwe stosowanie dostępnych leków przeciwdrobnoustrojowych ludzkość stoi dziś u progu pandemii lekooporności i ery-postantybiotykowej, co skutkuje wzrastającą częstością zakażeń i zgonów wywoływanych przez patogeny, na które nie działają już żadne dostępne środki. Stąd wynalezienie nowych leków przeciwinfekcyjnych stanowi aktualnie jedno z największych wyzwań dla przemysłu farmaceutycznego.

Swoje badania naukowe Habilitantka prowadziła we współpracy z licznymi ośrodkami naukowymi w kraju i zagranicą, w ramach kilku projektów naukowych. Była kierownikiem dwóch grantów, tj. projektu MINIATURA Narodowego Centrum Nauki pt. „Wykorzystanie cytometrii przepływowej i Real Time PCR do badania aktywności przeciwrzybiczej 1,4-naftochinonów wobec *C. albicans*” oraz projektu „Inkubator Innowacyjności Plus”, badania przedwdożeniowe: pt. „Opracowanie naturalnego preparatu przeciwbakteryjnego z wybranych roślin trawiastych”. Umiejętność pozyskania grantów i kierowania ich realizacją

świadczy o dojrzałości i samodzielności naukowej Kandydatki. Ponadto habilitantka była wykonawcą w 4 zakończonych projektach naukowych (projekcie OPUS Narodowego Centrum Nauki; projekcie w ramach Działania 1.4 Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, Fundusz Rozwoju Regionalnego Unii Europejskiej oraz dwóch grantów „Inkubator Innowacyjności 1.0”). Aktualnie bierze udział jako wykonawca w realizacji projektu OPUS Narodowego Centrum Nauki pt. „Opracowanie fotoaktywowalnych cząsteczek o aktywności przeciwnowotworowej i przeciwgrzybiczej, stanowiących koniugaty metydów chinonów, leków przeciwnowotworowych i nanocząsteczek złota, o potencjale terapeutycznym wobec nowotworów pęcherza moczowego”.

Wyniki swoich prac Kandydatka prezentowała na wielu konferencjach krajowych i zagranicznych.

Aktywność naukowa Habilitantki ma również bardzo ważny wymiar praktyczny. Dr Janeczko jest współtwórcą wynalazku pt. „Preparat przeciwbakteryjny z biomasy opadłych liści drzew i sposób jego wytwarzania” zgłoszonego do Urzędu Patentowego RP 28.10.2021 (nr: P.439344; status z dnia 28.07.2023 – oczekuje na badanie). W/w wynalazek, tj. preparat wytwarzany z opadłych liści topoli białej i/lub olchy czarnej wykazuje aktywność wobec gronkowca złocistego i potencjalnie będzie mógł mieć zastosowanie w leczeniu zakażeń o tej etiologii, co w świetle wspomnianej już narastającej oporności drobnoustrojów i kurczącym się armamentarium terapeutycznym może mieć istotne znaczenie.

Za swoją działalność naukową dr M. Janeczko była trzykrotnie wyróżniana Nagrodą Zespołową JM Rektora za oryginalne i twórcze osiągnięcia naukowe: w 2018 r. nagrodą II stopnia, w 2019 r. nagrodą I stopnia oraz w 2020 r. nagrodą III stopnia. Uzyskała także wyróżnienie za plakat pt. „Yarrowia lipolytica jako bogate źródło egzogennych aminokwasów, białek, witamin i mikroelementów w suplementach diety” na Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo - Szkoleniowej „Farmacja dziś i jutro wytwarzanie i ocena jakości produktów farmaceutycznych” w 2013 r.

Kandydatka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki

Osiągnięcie naukowe dr Moniki Janeczko pt. „Wybrane naturalne i syntetyczne cząsteczki przeciwgrzybicze - ich aktywność wobec *Candida albicans*, mechanizmy działania i cele komórkowe ” stanowi cykl 7 spójnych tematycznie publikacji oryginalnych o łącznym IF 19,286. W 4 z nich Kandydatka jest pierwszym autorem (w tym w jednej – jedynym), a w pozostałych – drugim. Jej udział w przygotowaniu poszczególnych prac wyniósł od 40 do 100%.

Celem prowadzonych przez Habilitantkę badań była identyfikacja nowych naturalnych i syntetycznych związków przeciwgrzybiczych oraz charakterystyka mechanizmów ich działania. Wyniki badań nad substancjami pochodzenia naturalnego zostały zaprezentowane w 3 publikacjach wchodzących w skład cyklu (tj. artykuły I, III i IV), natomiast te dotyczące związków syntetyzowanych *de novo* – w pozostałych 4 pracach cyklu (II, V, VI i VII).

Poszukiwanie nowych leków przeciwgrzybiczych jest niezmiernie ważne klinicznie, ponieważ liczba dostępnych preparatów jest bardzo niewielka, a wraz z postępem medycyny, zwiększającą się populacją osób z zaburzeniami odporności i w skrajnych grupach wiekowych częstość zakażeń grzybiczych stale rośnie. Dodatkowo, na skutek coraz szerszego stosowania preparatów przeciwgrzybiczych zarówno w medycynie (w profilaktyce i leczeniu), jak i w rolnictwie (m.in. w ochronie roślin), wzrasta oporność na antymykotyki i zmienia się etiologia zakażeń, co bardzo utrudnia terapię. Dodatkowym ograniczeniem dostępnych leków jest ich słaba penetracja do biofilmu i ograniczony wpływ na jego tworzenie, a także toksyczność i/lub złożone interakcje, w które wchodzi z innymi preparatami, co sprawia, że leczenie zakażeń grzybiczych stanowi ogromne wyzwanie, a infekcje inwazyjne nadal są obarczone bardzo wysoką śmiertelnością.

Dr Janeczko wykazała, że naturalne flawonoidy bajkaleina i kwercetyna hamują wzrost klinicznych szczepów *Candida albicans*, wykazując synergizm ze sobą i z powszechnie stosowanym lekiem przeciwgrzybiczym – flukonazolem. Habilitantka określiła mechanizm działania tych związków polegający na hamowaniu adhezji komórek grzyba, strzępkowania i tworzenia biofilmu oraz zidentyfikowała molekularne podłoże w/w aktywności. Powyższe odkrycia Kandydatki zostały przedstawione w I artykule cyklu pt. „Inhibitory effect of a combination of baicalein and quercetin flavonoids against *Candida albicans* strains isolated from the female reproductive system” opublikowanym w *Fungal Biology* (IF 3,099) i poza

wartością poznawczą, mają również potencjał aplikacyjny – być może w przyszłości podjęte zostaną próby zastosowania w/w związków w miejscowym leczeniu kandydoz.

Przeciwgrzybicze właściwości innej, badanej przez Habilitantkę naturalnej substancji – sylimaryny zostały zaprezentowane w III pracy cyklu pt „Silymarin, a popular dietary supplement shows anti-*Candida* activity” opublikowanej w *Antibiotics* (IF 3,893). Badania Kandydatki dowiodły, że sylimaryna będąca popularnym suplementem diety wykazuje aktywność wobec 5 najczęstszych drożdżaków odpowiedzialnych za zakażenia u ludzi (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* i *C. tropicalis*), a także zaburza integralność dojrzałego biofilmu *C. albicans* i hamuje działanie enzymów proteolitycznych tego drobnoustroju. Ponadto, co bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia, dr Janeczko potwierdziła, że sylimaryna nie wchodzi w interakcje z najważniejszymi lekami przeciwgrzybiczymi (flukonazolem, amfoterycyną B i kaspofunginą) i nie wpływa na ich aktywność. Poczynione przez Habilitantkę obserwacje mogą stanowić wstęp do dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem sylimaryny w leczeniu wspomagającym zakażeń grzybiczych.

Z kolei IV praca cyklu pt. „Emodin reduces the activity of (1,3)-,B-D-glucan synthase from *Candida albicans* and does not interact with caspofungin” opublikowana w *Polish Journal of Microbiology* (IF 0,897) prezentuje wyniki prowadzonych jednoosobowo przez Habilitantkę badań nad wpływem innej naturalnej substancji, tj. emodyny, będącej inhibitorem białkowej kinazy CK2 na syntazę (1-3)- β -D-glukanu *C. albicans*. Dr Janeczko wykazała, że emodyna hamuje aktywność w/w enzymu biorącego udział w syntezie ściany komórkowej grzybów, a tym samym zidentyfikowała nowy cel komórkowy dla tej substancji, który jest tożsamy z miejscem docelowego działania echinokandyn, tj. jednej z grup stosowanych aktualnie leków przeciwgrzybiczych.

W pracach II i VI pt. odpowiednio „The Anti-*Candida albicans* Agent 4-AN Inhibits Multiple Protein Kinases” (publikacja w *Molecules*, IF 3,267) i “A representative of arylcyanomethylenequinone oximes effectively inhibits growth and formation of hyphae in *Candida albicans* and influences the activity of protein kinases in vitro” (publikacja w *Saudi Pharmaceutical Journal*, IF 3,643), Habilitantka udokumentowała i scharakteryzowała aktywność przeciwgrzybiczą nowej cząsteczki, pochodnej oksymu arylocyjanochinonu (4-AN), otrzymanej w wyniku współpracy z Katedrą Chemii Organicznej, Wydziału Chemii UMCS w

Lublinie. Badania Kandydatki dowiodły, że 4-AN w niskich stężeniach hamuje wzrost drożdżaków *C. albicans*, a także ich adhezję i wytwarzanie strzępek oraz destabilizuje strukturę dojrzałego biofilmu. Badania przy użyciu narzędzi bioinformatycznych oraz prowadzone we współpracy z zespołem ze Specjalistycznego Ośrodka Badań Przesiewowych Inhibitorów Kinazy, Uniwersytetu Sorbona w Roscoff we Francji pozwoliły na określenie komórkowego mechanizmu działania 4-AN. Wykazano, że związek ten hamuje aktywność kilkunastu kinaz białkowych, w tym odpowiedzialnych za zmiany morfologiczne w komórkach drożdżaków. Ponadto w ramach prac prowadzonych wspólnie z Katedrą Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oceniono bezpieczeństwo 4-AN, potwierdzając brak toksycznego wpływu tego związku w stężeniach MIC na ludzkie erytrocyty, komórki linii Caco-2 oraz proces embriogenezy ryby *Danio rerio*.

W V publikacji cyklu pt. „1,4-Naphthoquinone derivatives potently suppress *Candida albicans* growth, inhibit formation of hyphae and show no toxicity toward zebrafish embryos”, która ukazała się w *Journal of Medical Microbiology* (IF 1,926) dr Janeczko udokumentowała przeciwgrzybiczą aktywność syntetycznych związków z grupy 1,4-naftochinonów, które pozyskała w ramach współpracy z Instytutem Farmaceutycznym w Warszawie. W/w związki hamowały wzrost *C. albicans* (ale nie innych patogennych drożdżaków), zaburzały strzępkowanie i adhezję komórek *C. albicans* oraz strukturę dojrzałego biofilmu. Mechanizm działania przeciwgrzybiczego polegał na uszkodzeniu błony komórkowej grzyba i zwiększeniu jej przepuszczalności, był więc analogiczny jak w przypadku stosowanych aktualnie leków z grupy polienów (amfoterycyny B i nystatyny). W testach bezpieczeństwa nie wykazano szkodliwego wpływu 1,4-naftochinonów na DNA komórkowe i embriogenezę ryby *Danio rerio*.

Powyższa kompleksowa charakterystyka aktywności, mechanizmów działania i bezpieczeństwa nowych związków chemicznych tj. 4-AN i 1,4-naftochinonów była możliwa dzięki szerokiej współpracy Kandydatki z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi, co wskazuje na umiejętność nawiązywania przez nią kontaktów naukowych, planowania badań i pracy zespołowej.

W ostatnim, VII artykule pt. „CX-4945: the protein kinase CK2 inhibitor and anti-cancer drug shows anti-fungal activity”, opublikowanym w *Molecular and Cellular Biochemistry* (IF 2,561) dr Janeczko wykazała aktywność przeciwgrzybiczą znanego inhibitora kinazy CK2, CX-4945 (Silmitasertib), stosowanego w leczeniu nowotworów dróg żółciowych. Lek ten w niskich

stężeniach hamował tworzenie strzępek oraz adhezję podczas tworzenia biofilmu przez komórki *C. albicans*. Jest to niezwykle ciekawa i cenna obserwacja wskazująca na potencjalne dodatkowe działanie tego leku zmniejszające ryzyko zakażeń *C. albicans* u pacjentów onkologicznych. Spostrzeżenie to, gdyby zostało potwierdzone w badaniach klinicznych, mogłoby mieć znaczne implikacje.

Prowadzone przez Habilitantkę badania mają istotny wkład w rozwój nauki i potencjalne znaczenie praktyczne. W ostatnich latach Światowa Organizacja Zdrowia uznała poszukiwanie nowych leków przeciwdrobnoustrojowych za jeden z priorytetów zdrowotnych.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę

Habilitantka bardzo aktywnie angażuje się w pracę dydaktyczną. Prowadzi zajęcia z mikrobiologii i biotechnologii na kierunkach biotechnologia i pielęgniarstwo na KUL, zajęcia z chemii i biochemii na kierunku kosmetologia w Wyższej Szkole Nauk Społecznych z siedzibą w Lublinie oraz zajęcia z biologii, mikrobiologii i parazytologii na różnych kierunkach medycznych w Collegium Masoviense, Wyższej Szkoły Nauk Zdrowiu w Żyrardowie, a także, co dość zaskakujące biorąc pod uwagę wykształcenie i doświadczenia naukowe Kandydatki, zajęcia z chorób zakaźnych i kontroli zakażeń szpitalnych w tej ostatniej placówce. Od 2015 r. (z przerwami) pełni funkcję opiekuna roku na kierunku biotechnologia, KUL.

Dr M. Janeczko jest także członkiem zespołów odpowiedzialnych za tworzenie programów studiów na kierunkach biotechnologia, biochemia stosowana, bioanalytical technologies i kierunku lekarskim KUL.

Habilitantka była promotorem 15 prac licencjackich i magisterskich (4 na KUL i 11 w Collegium Masoviense), a także promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim na Wydziale Lekarsko-Dentystycznym, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Poza tym Kandydatka bardzo aktywnie działa na polu propagowania nauki. Brała udział w projekcie dydaktycznym: „Społeczna Odpowiedzialność Nauki - popularyzacja nauki i promocja sportu” Ministerstwa Edukacji i Nauki, dwukrotnie była kierownikiem projektu w

ramach Lubelskiego Festiwalu Nauki, a także przez kilka lat prowadziła warsztaty dla uczniów szkół średnich promujące biotechnologię.

Kandydatka angażuje się również w działalność organizacyjną - była członkiem Komitetu Organizacyjnego II Międzynarodowej Konferencji „Kinaza białkowa CK2 - From basic insights to application”, organizowanej przez Katolicki Uniwersytet Lubelski w 2013 r., członkiem komitetu organizacyjnego V Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Biologii Medycznej „Biologia-Medycyna-Terapia” organizowanego przez tę samą uczelnię w 2022 r. oraz członkiem komitetu naukowego podczas VII Konferencji Naukowej ”ENZYMOS Enzymy w nauce i przemyśle” w Lublinie w 2022 r.

Habilitantka była także wielokrotnie proszona o recenzowanie prac w czasopismach zagranicznych o wysokim IF (m.in. Chemosphere, Cells, Pharmaceutics, Molecules, Toxins, International Journal of Molecular Sciences), co wskazuje na uznanie jej osiągnięć naukowych na arenie międzynarodowej.

Podsumowanie

Na podstawie analizy przedstawionego osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl 7 publikacji pt. „Wybrane naturalne i syntetyczne cząsteczki przeciwgrzybicze - ich aktywność wobec *Candida albicans*, mechanizmy działania i cele komórkowe ” oraz całości dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego stwierdzam, że dr n. farm. Monika Janeczko spełnia wymagania stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego, określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dorobek Habilitantki stanowi istotny wkład w rozwój nauki i ma potencjał aplikacyjny, wpisując się w aktualne potrzeby w obszarze zdrowia publicznego.

Warszawa, 2.08.2023

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

Podpis jest prawdziwy

Dokument podpisany przez KATARZYNA
DZIERŻANOWSKA-FANGRAT
Data: 2023.08.02 11:21:01 CEST