

Radom, 12.04.2024r

Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

ul. Chrobrego 27, 26-600 Radom

Ocena

osiągnięcia naukowego w postaci cyklu publikacji i dorobku naukowo-badawczego i dydaktyczno-wychowawczego doktor nauk biologicznych Pauliny Sicińskiej, zatrudnionej w Katedrze Biofizyki i Ochrony Środowiska na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

Postępowanie o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych zostało wszczęte przed Komisją Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne w dniu 19.12.2023 r. na podstawie przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 poz. 742 ze zm.).

Doktor **Paulina Sicińska** urodzona w 1976 r. ukończyła studia magisterskie na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego w Katedrze Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego w roku 2000. Tytuł pracy magisterskiej: „Wpływ cyjanotoksyn na oksydazę cytochromową”, promotor pracy: prof. dr hab. Zofia Walter. W 2005 r. uzyskała tytuł doktora nauk biologicznych w Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego w dziedzinie biofizyki w temacie „Wpływ toksyn sinicowych na ludzkie erytrocyty” po kierunkiem prof. Wirgiliusz Dudy PhD.

W latach 2006-2010 pracowała jako specjalista biofizyk w dziedzinie cytometrii w grupie pracowników naukowo-technicznych, w Pracowni Cytometrii, Katedrze Biofizyki Molekularnej (obecnie Katedra Onkobiologii i Epigenetyki) na Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego. Od 01.11.2010 r. zajmuje stanowisko adiunkta w Katedrze Biofizyki Zanieczyszczeń Środowiska Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

Doktor Paulina Sicińska jest autorką i współautorką licznych publikacji, których łączny IF wynosi 136,776, punkty KBN/MNIS 3900 Indeks Hirscha wg bazy Web of Science wynosi 15.

Ocena osiągnięcia naukowego pt.

„Mechanizmy działania wybranych ftalanów i ich metabolitów w niejądrowych i jądrowych ludzkich komórkach krwi obwodowej” oraz dorobku naukowego.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi cykl pięciu publikacji oryginalnych o łącznym Impact Factor 23,906 i łącznej punktacji MEiN 620. Dr Paulina Sicińska jest pierwszym autorem wszystkich prac, jej wkład autorski w każdą z prac jest dominujący (75-100%). We wszystkich publikacjach jest przynajmniej częściowym autorem koncepcji pracy, opracowywania metodologii badań. Samodzielnie przygotowywała próbki do analizy. Do Dr Sicińskiej należało również opracowanie i analiza wyników, pisanie publikacji, przedstawienie danych, przesłanie publikacji do czasopisma, korespondencja z Redakcją, modyfikacja manuskryptu zgodnie z sugestiami recenzentów, odpowiedzi na uwagi i pytania podczas recenzji pracy.

W swoich badaniach dr P. Sicińska podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmu działania wybranych ftalanów i ich metabolitów w dwóch typach ludzkich komórek krwi w systemie *in vitro*.

FtalanY stanowią największą grupę plastyfikatorów stosowanych na świecie. Związki te zapewniają „wygodę” konsumencką. Badania epidemiologiczne coraz częściej wykazują obecność ftalanów w organizmie człowieka i wskazują na ich szkodliwe działanie. Z chemicznego punktu widzenia ftalanY są pochodnymi kwasu ftalowego w postaci soli lub estrów. Ze względu na swoje właściwości zmiękczone znajdują zastosowanie w przemyśle spożywczym (opakowania do żywności), kosmetycznym (perfumy, dezodoranty, kremy, balsamy, lakiery do paznokci) czy farmaceutycznym (pojemniki do pobierania i konserwowania krwi, zestawy do transfuzji i infuzji, rurki tracheostomijne), cewniki, składnik powlekający tabletek powlekanych). Zużycie tych związków w Europie to około 1 mln ton rocznie. Na świecie około 30 mln ton rocznie. FtalanY stanowią zagrożenie, wiążą się kowalencyjnie do produktów, do których są dodawane, mogą łatwo migrować z nich

do pożywienia, wody, powietrze, kosmetyki czy produkty codziennego użytku. Do organizmu człowieka dostają się poprzez połknięcie, wdychanie lub bezpośredni kontakt przez skórę.

Do analiz naukowych dr Sicińska wybrała ftalan di-n-butyłu (DBP), ftalan butylobenzylu (BBP) i ich metabolity: ftalan mono-n-butyłu (MBP) i ftalan mono-n-butyłu (MBzP). Najważniejszym źródłem narażenia populacji ogólnej na te ftalany jest żywność, z której przeciętny konsument otrzymuje DBP i BBP w ilości około 7 do 10 $\mu\text{g/kg/dzień}$. DBP i BBP wykryto w olejach i tłuszczach, gdzie średnie stężenie DBP wynosiło 3287 $\mu\text{g/kg}$, a BBP 11083 $\mu\text{g/kg}$. W produktach mlecznych BBP występował w ilości 8,4 $\mu\text{g/kg}$, a w przyprawach DBP i BBP oznaczono w stężeniu 300 $\mu\text{g/kg}$.

Jak wykazało wiele badań epidemiologicznych ftalany po przedostaniu się do organizmu powodowały zaburzenia w funkcjonowaniu układu hormonalnego, przyczyniają się do powstawania anemii, alergii, astmy, otyłości, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia i nowotworów złośliwych.

Ze względu na fakt, że ftalany wykryto we krwi żyłnej, krwi pępowinowej i surowicy krwi ludzi, jako model badawczy dr Paulina Sicińska wybrała dwa typy ludzkich komórek krwi obwodowej: dojrzałe erytrocyty (jako model komórek niejądrowych) oraz komórki mononuklearne krwi obwodowej (jako model komórek jądrzastych). Celem przeprowadzonych przez dr Sicińską badań było poznanie mechanizmów działania wybranych ftalanów w niejądrzastych i jądrzastych komórkach krwi obwodowej człowieka oraz odniesienie uzyskanych wyników do danych dotyczących oznaczania stężenia ftalanów we krwi ludzkiej.

W pierwszej części analizy naukowej dr Sicińska oceniała, czy wybrane ftalany mogą indukować procesy przyspieszające usuwanie erytrocytów z krwiobiegu. W związku z tym określiła właściwości hemolityczne, eryptotyczne (apoptoza erytrocytów) i prooksydacyjne badanych związków. Wyniki analizy opublikowanej na łamach czasopisma *Chemosphere* (IF₂₀₁₈ 5.108) wykazały, że DBP i BBP posiadają wyższe właściwości hemolityczne w porównaniu do ich metabolitów. W badaniach oznaczono stężenie śmiertelne (LC₅₀), którego wartość wyniosła $126,37 \pm 5,94 \text{ mg/ml}$ dla DBP, a $103,65 \pm 4,03 \text{ mg/ml}$ dla BBP. Dla metabolitów wartość LC₅₀ wyniosła ponad 500 mg/ml. Wszystkie związki indukowały eryptozę, powodując translokację fosfatydyloseryny, zwiększenie w cytozolu poziom jonów wapnia, zwiększoną aktywację szlaku kaspaz i kalpainsy w ludzkich

erytrocytach. Metabolity wykazały znacznie niższą toksyczność w porównaniu do związków macierzystych.

W drugiej publikacji przedstawionego do oceny dzieła, opublikowanej na łamach czasopisma: *Int J Mol Sci.* (IF₂₀₂₀ 5.923) dr Sicińska oceniła zmiany aktywności enzymów przeciwutleniających i zmiany utleniania hemoglobiny w ludzkich erytrocytach narażonych na ftalany i ich metabolity. Z przeprowadzonych badań wynika, że analizowane ftalany zaburzają równowagę redoks w ludzkich krwinkach czerwonych. DBP i BBP, w znacznie niższych stężeniach niż ich metabolity, powodowały: statystycznie istotny wzrost methemoglobiny (metHb) i reaktywnych form tlenu (ROS), w tym poziomu rodników hydroksylowych, i uległ zmianie aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Badane ftalany zaburzają równowagę redoks u człowieka

Publikacja trzecia „Di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate, and their metabolites exhibit different apoptotic potential in human peripheral blood mononuclear cells“ opublikowana została na łamach czasopisma *Food Chem Toxicol.* 2019 Nov; 133:110750. doi:10.1016/j.fct.2019.110750 o IF₂₀₁₉ 4.679. Celem pracy była ocena wpływu ftalanu di-n-butyłu (DBP), ftalanu butylobenzylu (BBP) i ich metabolitów: ftalanu mono-n-butyłu (MBP), ftalanu mono-benzylu (MBzP) na indukcję apoptozy w ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej *in vitro*. Komórki mononuklearne krwi obwodowej (PBMC) inkubowano z badanymi związkami w odpowiednich warunkach (jak w publikacji). W celu wyjaśnienia mechanizmu programowanej śmierci komórek wywołanej ftalanami ocenione zostały zmiany w stężeniu wapnia poziom jonów (Ca²⁺), zmiany transbłonowego potencjału mitochondrialnego ($\Delta\Psi_m$) i aktywności kaspazy-8,-9,-3 jak również, określono eksternalizację fosfatydyloseryny.

Zwiększony poziom Ca²⁺ i zmniejszenie $\Delta\Psi_m$ zaobserwowano w PBMC inkubowanych ze wszystkimi badanymi związkami, zwłaszcza z DBP i BBP. Ftalany powodowały wzrost aktywności kaspaz. Najbardziej wyraźny wzrost zaobserwowano dla kaspazy-9. Najbardziej widoczne były zmiany proapoptotyczne powodowane przez DBP, następnie BBP, a następnie ich metabolity.

Publikacja 4: “Genotoxic risk assessment and mechanism of DNA damage induced by phthalates and their metabolites in human peripheral blood mononuclear cells.”

opublikowana na łamach Scientific Reports IF₂₀₂₁ 4,996. – w analizie oceniano potencjał genotoksyczny wybranych ftalanów i mechanizm ich działania w komórkach jednojądrzastych ludzkiej krwi obwodowej (PBMC). Wszystkie badane ftalany powodowały wzrost całkowitego poziomu ROS, natomiast rodnik hydroksylowy generowany był głównie przez DBP i BBP. PBMC wystawione na działanie DBP i BBP nie mogły całkowicie naprawić DNA pęknięcia nici w ciągu 120 min po inkubacji, w przeciwieństwie do uszkodzeń powodowanych przez ich metabolity, MBP i MBzP. Z badania wyciągnięto wnioski, że po wpływie DBP i BBP uszkodzenia DNA były większe w porównaniu do działania uszkadzającego DNA ich metabolitów.

W ostatniej, 5 publikacji dzieła, “The selected epigenetic effects of phthalates: DBP, BBP and their metabolites: MBP, MBzP on human peripheral blood mononuclear cells (In Vitro), Toxicol in Vitro, IF₂₀₂₂ 3,2, przestudiowano działanie ftalanu di-n-butyłu (DBP), ftalanu butylobenzylu (BBP) i ich metabolitów, takich jak mono-n-betyl ftalan (MBP) i ftalan monobenzylu (MBzP) na wybrane parametry epigenetyczne na komórek jednojądrzaste krwi (PBMC), wychodząc z założenia, że związki te nie powodują bezpośrednich uszkodzeń DNA, ale mogą indukować pośrednie zmiany DNA prowadzące do rozwoju nowotworu. Uzyskane wyniki wykazały istotne obniżenie globalnego poziomu metylacji DNA w PBMC narażonych na BBP, MBP i MBzP. Ftalany zmieniły wzór metylacji badanych genów, zmniejszyły ekspresję genów P16 i TP53 oraz zwiększyły ekspresję BCL2 i CCND1. Wyniki wykazały, że badane ftalany zakłócają procesy metylacji i ekspresji nowotworu geny supresorowe (P16, TP53) i protoonkogeny (BCL2, CCND1) w ludzkich PBMC co może mieć bezpośredni wpływ na rozwój nowotworów.

Podsumowując, publikacje będące przedmiotem osiągnięcia habilitantki stanowią spójny i nowatorski ciąg tematyczny. Stanowią interesujący wkład w rozwój wiedzy na temat wpływu substancji chemicznych, w tym wypadku ftalanów, na uszkodzenia komórek mogące wpływać na powstawanie nowotworów.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Zainteresowania naukowe habilitantki obejmują wpływ ftalanów na komórki człowieka, w tym krwinki czerwone i jednojądrowe komórki krwi obwodowej, ale również inne grupy tematyczne skupione w zakresie wpływu na komórki, najczęściej komórki krwi:

- Działanie naturalnych inhibitorów MEK oraz DMAT na proliferacyjną i nowotworową linię komórkową H295R.
- Wpływ preparatów antyangiogennych (rapamycyny, interferonu alfa) na guzy chromochłonne oraz wpływ tych preparatów na rozwój linii komórek neuroendokrynnych: rakowiaka oskrzeli H727 i raka rdzeniastego tarczycy.
- Udział LPS H. pylori w procesie zatrzymania cyklu komórkowego.
- Wpływ zmodyfikowanego CRP (mCRP) na modulację funkcji płytek krwi w różnych przypadkach w warunkach eksperymentalnych.
- Wpływ różnych ksenobiotyków na komórki krwi obwodowej człowieka.
- Badania oceniające wpływ chlorofenoli i chlorokatecholi na proces apoptozy w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej człowieka.
- Ocena toksyczności wybranych ksenobiotyków.
- Wpływ pestycydów, nanocząsteczek polistyrenu, substancji p/palnych na uszkodzenia komórkowego DNA oraz na zdolności apoptozy.
- Uszkodzenia erytrocytów w różnych chorobach.

Badania naukowe habilitantka realizowała w wielu ośrodkach badawczych, współpracując z różnymi grupami badawczymi. Poszukiwanie nowych związków z substancjami i ich wpływem na uszkodzenia DNA komórek stanowi cenny wkład w wiedzę na temat powstawania, indukowania nowotworów.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej:

Habilitantka zrealizowała staż naukowy w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, w Zakładzie Genetyki Molekularnej i Epigenetyki (obecnie Zakład Translacji), w Pracowni prof. dr n. med. Jerzego Nofera. Podczas stażu habilitantka zapoznała się z metodologią stosowaną w dziedzinie genetyki molekularnej i epigenetyki i przeprowadziła niezależne badania ekspresji genów, ogólnej metylacji i metylacja regionów promotorowych wybranych

genów w ludzkiej krwi jednojądrzastej komórki pod wpływem ftalanów (DBP, BBP i ich metabolitów MBP i MBzP). Efektem stażu jest publikacja będąca częścią osiągnięcia naukowego.

Habilitationka odbyła również staż naukowy pod kierunkiem prof. dr hab. Doroty Bonarskiej-Kujawy na Uniwersytecie Wrocławskim. W trakcie którego zapoznała się z metodami oceny fizycznej parametrów erytrocytów człowieka po działaniu ksenobiotyków. Efektem stażu był udział habilitationki w badaniach zwieńczonych publikacją: „Efekty niefunkcjonalizowanych nanocząstek polistyrenu o różnych średnicach na błonę i morfologię erytrocytów człowieka” Płuciennik K, **Sicińska P**, Duchnowicz P, Bonarska-Kujawa D, Męczarska K, Solarska-Ściuk K, Miłowska K, Bukowska B. Toxicol In vitro. 17 czerwca 2023 r.: 105634. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105634.

Działalność dydaktyczna:

Dr Sicińska w latach 2011-2023 prowadziła zajęcia dydaktyczne i studia drugiego stopnia w temacie: Fizyka procesów i zjawisk przyrodniczych z elementami biofizyka, Fizyka z elementami biofizyki, Biofizyka medyczna, Biofizyka zanieczyszczeń, Podstawy fizyki i biofizyki, Analiza biochemiczna i biofizyczna, Toksykologia, Toksykologia z ekotoksykologią, Ekotoksykologia, Monitoring fizyko-chemiczny obszarów miejskich zanieczyszczenie środowiska, Biomarkery stresu oksydacyjnego, Swoiste i nieswoiste biomarkery, Biologiczna praktyka sądowa, Cytologia kliniczna. Nadzorowała pracownię magisterską i seminarium licencjackie z przygotowaniem pracy licencjackiej i przygotowaniem do egzaminu licencjackiego.

Dr P. Sicińska sprawowała opiekę naukową nad doktorantami w charakterze asystenta promotora.

Działalność organizacyjna:

Habilitationka w latach 2020-2024 była członkiem Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska w grupie pracowników zależnych. W latach 2020-2024 członkiem Rektorskiej Komisji Mieszkaniowej Uniwersytetu Łódzkiego.

2022/2023 Przewodnicząca Podkomisji Rekrutacyjnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

2020/2021 Przewodnicząca Podkomisji Rekrutacyjnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

2019/2020 Sekretarz Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

2017/2018 Sekretarz Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

2016/2017 Członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

Działalność w zakresie popularyzacji nauki:

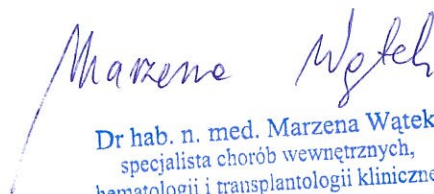
Habilitantka brała wielokrotnie aktywny udział jako wykładowca w warsztatach akademickich w szkołach średnich i uczelniach wyższych.

Aktywność recenzencka:

Habilitantka recenzowała 12 artykułów z listy Journal Citation Reports (JCR).

Wnioski końcowe:

Po zapoznaniu się z osiągnięciem naukowym i działalnością naukową dr n. biol. Pauliny Sicińskiej, w odniesieniu do warunków dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego określonych w art. 219 ust. 1. Pkt 2. Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 poz. 742 z późn. zm.) stwierdzam, że osiągnięcie naukowe przedstawione do oceny i całokształt dorobku spełniają ustawowe wymagania. Popieram wniosek o nadanie dr nauk biologicznych Paulinie Sicińskiej stopnia doktora habilitowanego.


Dr hab. n. med. Marzena Wątek
specjalista chorób wewnętrznych,
hematologii i transplantologii klinicznej
PWZ: 5958755 *prof. UŁ*