



Rzeszów, dnia 10.04.2024

## Recenzja

**osiągnięcia naukowego pt. „Mechanizmy działania wybranych ftalanów i ich metabolitów w beźjądrzastych i jądrzastych komórkach krwi obwodowej człowieka” oraz dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej**

**Pani dr n. biol. Pauliny Sicińskiej**

**w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki biologiczne**

Podstawą sporządzenia niniejszej recenzji było pismo Przewodniczącej Komisji Uniwersytetu Łódzkiego (UŁ) do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne, prof. dr hab. Agnieszki Marczak z dnia 19 grudnia 2023 roku w części dotyczącej powołania mnie w skład komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Pauliny Sicińskiej oraz powierzenia mi roli recenzenta w tym postępowaniu.

Recenzja została wykonana zgodnie z wymaganiami określonymi w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742, 1088, 1234, 1672, 1872, 2005, z 2024 r. poz. 124). Ocena została opracowana w oparciu o dostarczone przez w/w Komisję UŁ dokumenty:

1. Autoreferat stanowiący opis osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizatorskiej i popularyzatorskiej
2. Wykaz osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny
3. Wykaz i kopie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wraz z oświadczeniami współautorów określającymi ich wkład w powstanie publikacji
4. Wykaz i kopie publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego
5. Kopia dyplomu uzyskania stopnia naukowego doktora
6. Kopie potwierdzeń odbycia staży naukowych



Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

## Sylwetka Habilitantki

Dr Paulina Sicińska jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UŁ. Tytuł zawodowy magistra biologii w zakresie biochemii uzyskała w roku 2000 na podstawie pracy magisterskiej „*Wpływ cyjanotoksyn na oksydazę cytochromu c*” wykonanej w Katedrze Genetyki Molekularnej pod kierunkiem prof. dr hab. Zofii Walter. W latach 2000–2005 Habilitantka odbyła studia doktoranckie w ramach Stacjonarnego Studium Doktoranckiego Cytogenetyki, Genetyki Molekularnej i Radiobiologii UŁ w Katedrze Biofizyki Skażeń Środowiska UŁ pod kierunkiem prof. dr hab. Wirgiliusza Dudy. Stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biofizyki uzyskała w roku 2005 na podstawie rozprawy „*Wpływ toksyn sinicowych na erytrocyty człowieka*” (promotor: prof. dr hab. Wirgiliusz Duda).

Po ukończeniu studiów doktoranckich Habilitantka podjęła w latach 2006–2010 pracę jako Specjalista biofizyk w zakresie cytometrii w grupie pracowników naukowo-technicznych w Pracowni Cytometrii Katedry Biofizyki Molekularnej (obecnie Katedra Biologii Nowotworów i Epigenetyki), Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ. Od 01.11.2010 do chwili obecnej dr Sicińska jest zatrudniona na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w Katedrze Biofizyki Skażeń Środowiska na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ.

Na przełomie 2018/2019 Habilitantka odbyła 22. tygodniowy staż naukowy pod opieką prof. dr hab. Edyty Reszki w Zakładzie Genetyki Molekularnej i Epigenetyki (obecnie Zakład Badań Translacyjnych) Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. dr med. Jerzego Nofera w Łodzi. W 2021 Kandydatka odbyła 13. tygodniowy podoktorski staż naukowy w Katedrze Fizyki i Biofizyki Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu pod opieką dr hab. Doroty Bonarskiej-Kujawy, Prof. UPWr.

Dr Paulina Sicińska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biofizycznego (od 2018 pełni funkcję skarbnika oddziału łódzkiego), Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego (pełni funkcję członka Komisji Rewizyjnej na lata 2021–2024), European Biophysical Societies' Association (EBSA) oraz Federation of European Toxicologists and European Societies of Toxicology (EUROTOX).





### Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr Pauliny Sicińskiej stanowi cykl pięciu prac eksperymentalnych opatrzonych tytułem „*Mechanizmy działania wybranych ftalanów i ich metabolitów w bezjądrzastych i jądrzastych komórkach krwi obwodowej człowieka*”. Prace te zostały opublikowane w latach 2018–2022. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w dwóch z nich jedynym autorem. Wszystkie prace cyklu zostały opublikowane w czasopiśmie z listy Journal Citation Reports (JCR). Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor, IF) cyklu publikacji wynosi 23,906, a liczba punktów MEiN 620. Dotychczasowa liczba cytowań (bez autocytowań) wg bazy Web of Science wynosi 70, a wg bazy Scopus 78. Załączone oświadczenia współautorów prac cyklu wskazują na wiodący udział Habilitantki w przedłożonym pod ocenę cyklu publikacji. We wszystkich publikacjach cyklu dr Paulina Sicińska jest autorem korespondentem, co jednoznacznie wskazuje na samodzielność i dojrzałość naukową Kandydatki.

W badaniach swych Habilitantka podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmu działania wybranych ftalanów i ich metabolitów w ludzkich erytrocytach i komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) w układzie *in vitro*. Ftalany są pochodnymi kwasu ftalowego i stanowią największą grupę plastyfikatorów stosowanych w świecie. Istnieją dowody na ich obecność i szkodliwe działanie w organizmie człowieka. Ze względu na swoje właściwości zmiękczejące ftalany są stosowane w przemyśle spożywczym (opakowania do żywności), kosmetycznym (perfumy, dezodoranty, kremy, balsamy, lakiery do paznokci) czy farmaceutycznym (pojemniki do pobierania oraz konserwacji krwi, zestawy do transfuzji i infuzji, rurki tracheotomijne, wenflony, cewniki, składnik otoczki tabletek powlekanych). Zużycie ftalanów w Europie wynosi około 1 miliona ton rocznie (na świecie ok. 30 mln ton/rok). Ftalany nie wiążą się kowalencyjnie z tworzywami do których są dodawane, dlatego mogą z nich łatwo migrować do pożywienia, wody, powietrza, kosmetyków, produktów codziennego użytku. Do organizmu człowieka dostają się drogą pokarmową, oddechową lub bezpośrednio przez kontakt ze skórą. W 2008 roku cztery ftalany: ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP), ftalan dibutyli (DBP), ftalan benzylu butylu (BBP) i ftalan diizobutyli (DIBP) zostały zaliczone przez Europejską Agencję Chemikaliów (ang. European Chemicals



Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

Agency, ECHA) do grupy substancji wzbudzających szczególne obawy (ang. Substances of Very High Concern, SVHC). Ftalany w organizmach żywych mogą powodować zaburzenia funkcjonowania układu hormonalnego, przyczyniać się do rozwoju niedokrwistości, alergii, astmy, otyłości, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych, czy nowotworów złośliwych.

Z uwagi na fakt, że ftalany wykryto we krwi żyłnej, krwi pępowinowej oraz w surowicy krwi człowieka, Habilitantka do swoich badań wybrała dwa rodzaje komórek krwi obwodowej człowieka: dojrzałe erytrocyty jako model komórek bezjądrzastych oraz PBMC jako model komórek jądrzastych. Komórki te są narażone na substancje toksyczne dostające się do krwi w organizmie człowieka.

Zgodnie z obecnymi wytycznymi UE dotyczącymi wstępnej oceny mechanizmów toksyczności komórkowej danego związku chemicznego, Habilitantka przeprowadziła swoje badania z użyciem alternatywnych testów *in vitro*, rekomendowanych przez Laboratorium Referencyjne Unii Europejskiej ds. Alternatyw do Testów na Zwierzętach (ang. European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing, EURL-ECVAM). Wykorzystanie komórek ludzkich w tych badaniach zwiększa znaczenie uzyskanych wyników badań w odniesieniu do człowieka.

Habilitantka za cel swoich badań postawiła poznanie mechanizmów działania wybranych ftalanów w erytrocytach i PBMC człowieka oraz odniesienie uzyskanych wyników do danych dotyczących stężenia ftalanów oznaczonych we krwi ludzi. W tym celu analizowała mechanizmy, które zachodzą w dojrzałych erytrocytach.

Kandydatka badając czy wybrane ftalany mogą indukować procesy przyspieszające usuwanie erytrocytów z krwioobiegu i określając właściwości hemolityczne, eryptotyczne i prooksydacyjne badanych związków stwierdziła, że DBP, BBP oraz ich metabolity (MBP i MBzP) powodują wzrost stopnia eksternalizacji fosfatydyloseryny, napływ jonów wapnia do cytozolu, aktywację kalpajny I i kaspazy-3. Wyniki te sugerują, że ftalany wywołują w krwinkach czerwonych proces eryptozy. Proces ten prowadzi do eliminacji uszkodzonych komórek a tym samym zapobiega hemolizie, którą obserwowano dopiero przy wyższych stężeniach. Ftalany powodują utlenianie hemoglobiny, prowadzą do nadmiernej produkcji





Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

reaktywnych form tlenu oraz spadku aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa i peroksydaza glutationowa. Dr Sicińska stwierdziła także, że związki macierzyste (DBP i BBP) powodują zmiany w badanych parametrach przy stężeniach 4–10 krotnie niższych niż ich metabolity (MBP i MBzP).

W badaniach dotyczących PBMC człowieka Habilitantka skupiła się na poznaniu molekularnych mechanizmów działania ftalanów macierzystych (DBP, BBP) i ich metabolitów (MBP i MBzP). PBMC odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego i są odpowiedzialne za produkcję przeciwciał, eliminację komórek nowotworowych lub zakażonych wirusami, a także za regulację odpowiedzi układu odpornościowego. Pośrednie działanie ksenobiotyków może uszkadzać PBMC wywołując zmiany w identyfikacji markerów powierzchniowych, produkcji cytokin oraz rozwoju chorób autoimmunologicznych i nowotworów. Kandydatka w swych badaniach podjęła się określenia właściwości cytotoksycznych, proapoptotycznych, genotoksycznych oraz efektów epigenetycznych w PBMC człowieka wywołanych przez analizowane ftalany.

W wyniku przeprowadzonych badań Habilitantka stwierdziła, że w PBMC człowieka badane ftalany DBP i BBP oraz ich metabolity MBP i MBzP indukują proces apoptozy poprzez: podwyższenie stężenia jonów wapnia w cytozolu, obniżenie wartości transbłonowego potencjału mitochondrialnego oraz wzrost aktywności kaspaz: -3, -8, a zwłaszcza -9. Kandydatka wykazała, że ftalany wywołują uszkodzenia jedno- i dwuniciowe DNA oraz oksydacyjne uszkodzenia zasad purynowych i pirymidynowych. Uzyskane wyniki wskazują na pośredni oksydacyjny mechanizm uszkodzenia DNA. Powstałe uszkodzenia DNA wywołane przez metabolity ulegają naprawie, natomiast uszkodzenia wywołane przez związki macierzyste nie ulegają całkowitej naprawie nawet po 120 min. Ponadto wyniki badań wskazują, że BBP, MBP oraz MBzP powodują obniżenie poziomu ogólnej metylacji DNA w PBMC człowieka. Badane ftalany zmieniają profil metylacji regionów promotorowych wybranych genów supresorowych (P16, TP53) i protoonkogenów (BCL2, CCND1) oraz zmieniają ich ekspresję.

W podsumowaniu przeprowadzonych badań Habilitantka stwierdza, że badane ftalany DBP, BBP oraz ich metabolity MBP i MBzP w komórkach krwi obwodowej człowieka, wykazują właściwości cytotoksyczne, proapoptotyczne, genotoksyczne oraz powodują zmiany



Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

epigenetyczne. Zdecydowana większość obserwowanych zmian zachodzi w zakresie stężeń ftalanów (0,0008–7,67 µg/ml) oznaczanych we krwi ludzi narażonych środowiskowo i/lub zawodowo na te substancje. Badane ftalany w erytrocytach wywołują eryptozę poprzez indukcję stresu oksydacyjnego, przy czym znacznie większą toksyczność wykazują ftalany macierzyste niż ich metabolity. W PBMC człowieka badane ftalany (1) prowadzą do śmierci tych komórek na drodze apoptozy głównie poprzez szlak mitochondrialny, (2) powodują uszkodzenia DNA poprzez pośrednie oddziaływanie związane z generowaniem reaktywnych form tlenu, a uszkodzenia DNA wywołane przez związki macierzyste (DBP i BBP) nie ulegają całkowitej naprawie, (3) obniżają poziom ogólnej metylacji DNA oraz zmieniają profil metylacji i ekspresję genów zaangażowanych w cykl komórkowy i proces apoptozy.

Nie sposób nie zgodzić się z Habilitantką, że poznanie mechanizmów działania ftalanów macierzystych (DBP, BBP) i ich metabolitów (MBP, MBzP) na poziomie molekularnym przyczynia się do oceny ryzyka i konsekwencji wpływu tych związków na organizm człowieka. Wykazane niekorzystne efekty, szczególnie genotoksyczne i epigenetyczne mogą prowadzić do zaburzeń zdrowotnych u ludzi również w następnych pokoleniach. Wiedza na temat szkodliwego działania ftalanów na organizm człowieka może pomóc w podejmowaniu właściwych, prozdrowotnych decyzji o stopniowym wycofaniu analizowanych związków z produkcji przemysłowej i zastąpieniu ich innymi mniej szkodliwymi odpowiednikami.

### **Ocena dorobku naukowego**

Całkowity dorobek naukowy dr Pauliny Sicińskiej obejmuje 41 publikacji, z czego tylko jedna została opublikowana przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego Habilitantki została przygotowana przez Oddział Informacji Naukowej i Analiz Bibliometrycznych Biblioteki Uniwersytetu Łódzkiego wg stanu na dzień 04.04.2024. Według tej analizy łączny IF wszystkich 40 publikacji dr Pauliny Sicińskiej z listy JCR zgodnie z rokiem publikacji wynosi 128,558. Sumaryczna liczba punktów przyznanych przez MEiN wynosi 2331. Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection wynosi 947 (bez autocytowań 919), a wg bazy Scopus 1068 (bez autocytowań 1034). Indeks Hirscha wg bazy Web of Science wynosi 16, a wg bazy Scopus 18.





Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

Habilitantka jest autorem i współautorem 45. doniesień naukowych na konferencjach krajowych (33. po doktoracie) i 9. na zagranicznych (7. po doktoracie).

Dr Paulina Sicińska dwukrotnie pełniła rolę wykonawcy w projektach badawczych krajowych (grant NCN w ramach konkursu OPUS 4 w latach 2013–2017 oraz grant MNiSW w 2018). Kandydatka 12 razy pełniła rolę recenzenta prac naukowych zgłoszonych do publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych z listy Journal Citation Reports (JCR): Antioxidants (1), Canadian Journal of Physiology and Pharmacology (1), Chemosphere (1), Cytotechnology (2), Environment International (1), Environmental Pollution (3), Nano letters (1), Platelets (1), Toxicology Research (1).

Zwracają uwagę skryształizowane zainteresowania naukowo-zawodowe Kandydatki skoncentrowane wokół oceny toksyczności ksenobiotyków, badań nad ekstraktami z czepoty puszystej (*Uncaria tomentosa*) oraz zmianami erytrocytów w przebiegu różnych jednostek chorobowych. Aktywność badawcza Habilitantki nie ograniczała się jedynie do tych zagadnień. Dr Sicińska posiada cenną umiejętność nawiązywania efektywnej współpracy naukowej, w tym interdyscyplinarnej.

Szkoda, że przy swojej wartościowej aktywności naukowej Habilitantka nie odbyła zagranicznego stażu naukowego. Niewątpliwie pozwoliłoby to Habilitantce rozszerzyć horyzonty naukowe, nawiązać wartościowe kontakty międzynarodowe, a może rozpocząć współpracę międzynarodową. Nie zmienia to jednak faktu, że dr Sicińska posiada znaczący dorobek badawczy i publikacyjny, który uważam za wartościowy. W mojej ocenie spełnienie ustawowego wymogu wykazania się istotną aktywnością naukową, w tym w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, nie budzi wątpliwości.

### **Ocena działalności dydaktycznej**

Dr Paulina Sicińska posiada bogate doświadczenie dydaktyczne. W latach 2011–2023 prowadziła w macierzystej Uczelni zajęcia dydaktyczne dla studentów studiów I i II stopnia z następujących przedmiotów: Fizyka procesów i zjawisk przyrodniczych z elementami biofizyki, Fizyka z elementami biofizyki, Biofizyka medyczna, Biofizyka skażeń, Podstawy fizyki i biofizyki, Analiza biochemiczno-biofizyczna, Toksykologia, Toksykologia z



Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

ekotoksykologią, Ekotoksykologia, Fizyczno-chemiczny monitoring skażeń środowiska miejskiego, Biomarkery stresu oksydacyjnego, Biomarkery specyficzne i niespecyficzne, Biologiczne praktikum kryminalistyczne, Cytologia kliniczna, Pracownia magisterska, Seminarium licencjackie z przygotowaniem pracy licencjackiej i przygotowaniem do egzaminu licencjackiego.

Dr Paulina Sicińska była w 2020 roku opiekunem stażu studentki 2 roku Biotechnologii, studiów I stopnia UŁ. Staż odbywał się w ramach projektu „STUDENTS’ POWER – kompleksowy program rozwoju uczelni” i był współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.

Zajęcia dydaktyczne prowadzone przez Habilitantkę były wielokrotnie wysoko oceniane przez studentów (oceny >4,5), a w roku akademickim 2022/2023 otrzymała wyróżnienie studentów w Plebiscyfie „Nauczyciel Roku 2022/2023 na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ”.

Dr Sicińska była promotorem 4 prac magisterskich i 8 prac licencjackich wykonanych w Katedrze Biofizyki Skażeń Środowiska na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ.

Jednokrotnie, w latach 2016–2020, Habilitantka pełniła funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim, a obecnie jest promotorem pomocniczym w dwóch trwających przewodach doktorskich realizowanych w Katedrze Biofizyki Skażeń Środowiska na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ.

### **Omówienie działalności organizacyjnej, popularyzatorskiej i współpracy międzynarodowej**

Dr Paulina Sicińska wielokrotnie brała udział w pracach Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ. Na przestrzeni lat pełniła w tej Komisji stanowiska Członka, Sekretarza, a w latach 2022/2023 Przewodniczącej. W latach 2020-2024 została wybrana Członkiem Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ w grupie pracowników niesamodzielnych. W tym samym okresie (lata 2020-2024) została Członkiem Rektorskiej Komisji mieszkaniowej UŁ.





Prof. dr hab. n. med. Maciej Machaczka  
Kierownik Zakładu Patofizjologii Człowieka  
al. Mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów  
mmachaczka@ur.edu.pl

Habilitantka nie uczestniczyła w pracach komitetów organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych. Nie jest członkiem komitetu redakcyjnego ani rady naukowej czasopisma naukowego. Kandydatka nie uczestniczyła w pracy zespołów oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, czy wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora w latach 2007–2023 dr Paulina Sicińska wielokrotnie (14 razy) angażowała się w aktywności związane z popularyzacją nauki (m.in. warsztatów dla uczniów liceów, wykład w ramach „Nocy Biologów”, wykłady na Zebraniach Naukowych Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. M. Kopernika w Łodzi).

Habilitantka brała udział w jednym międzynarodowym badaniu w ramach działania COST B35 Action on Lipid Peroxidation Associated Disorders.

### **Podsumowanie**

Dr Paulina Sicińska po uzyskaniu stopnia naukowego doktora prowadziła intensywną działalność naukową i dydaktyczną. W oparciu o analizę przedstawionego osiągnięcia naukowego i po zapoznaniu się z życiorysem zawodowym, dorobkiem naukowym, działalnością dydaktyczną i popularyzującą naukę Kandydatki uważam, że jest Ona dobrze przygotowana do samodzielnej pracy badawczej. Stwierdzam, że dorobek Kandydatki spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219, ust. 1, pkt. 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2023 poz. 742 z późniejszymi zmianami). Dlatego popieram wniosek dr Pauliny Sicińskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, dyscyplinie nauki biologiczne.

Prof. dr hab. Maciej Machaczka

Prof. dr hab. med. Maciej Machaczka  
Specjalista hematolog  
Specjalista chorób wewnętrznych  
Nr PWZ: 3627547