

Prof. dr hab. Janusz Błasiak
Katedra Genetyki Molekularnej
Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143, 90-237 Łódź

Łódź, 24 stycznia 2022

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego oraz innej istotnej aktywności naukowej, a także dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej
dr PATRYCJI KACZARY
adiunkta badawczego w Centrum Rozwoju Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Dr Patrycja Kaczara, absolwentka biotechnologii (2005) Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biofizyki w 2012 roku na podstawie rozprawy zatytułowanej „*Rola melanosomów w obronie komórek ARPE-19 przed stresem oksydacyjnym indukowanym przez nadtlenek wodoru*” przedstawionej Radzie Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Od roku 2018 pracuje jako adiunkt badawczy w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie i pełni funkcję kierownika Pracowni Spektroskopii ESR w Grupie Badawczej kierowanej przez prof. Stefana Chłopickiego.

Nie znam osobiście ani pani dr Patrycji Kaczary, ani pana prof. dr. hab. Stefana Chłopickiego.

1. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych i istotnej aktywności naukowej dr Patrycji Kaczary z wyłączeniem osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Zainteresowania naukowe Pani dr Patrycji Kaczary, przynajmniej te udokumentowane osiągnięciami publikacyjnymi, dotyczą mechanizmów stresu oksydacyjnego, jego wpływu na homeostazę komórek oraz komórkowej obrony przed nim i jego skutkami, metabolizmu energetycznego komórek różnego typu, mitochondriów i fragmentów naczyń krwionośnych, tlenu węgla i jego roli w metabolizmie. Jest to raczej szerokie spektrum zainteresowań, choć pewnie można je sprowadzić do metabolizmu energetycznego.

Początki kariery naukowej Pani Kaczary były związane z Panem Profesorem Tadeuszem Sarną, który był promotorem Jej rozprawy doktorskiej dotyczącej ochrony komórek nabłonka

barwnikowego siatkówki (RPE) przed stresem oksydacyjnym. Przed uzyskaniem stopnia doktora pani P. Kaczara opublikowała dwie prace w prestiżowych czasopismach *Free Radical in Biology and Medicine* (IF 5,773, pierwszy autor) i *Molecular Vision* (IF 2,513, druga na liście autorów). Obydwie prace dotyczyły komórek nabłonka barwnikowego siatkówki i ich reakcji na stres oksydacyjny.

Po uzyskaniu stopnia doktora pani P. Kaczara publikuje jako pierwszy autor pracę w *Pigment Cell & Melanoma Research* (IF 5.434) jeszcze z prof. Sarną i współpracownikami w tematyce melanosomów i komórek RPE. W tej tematyce i współpracownikami z zespołu prof. Sarny pani Kaczara publikuje jeszcze jedną pracę w *Free Radical Biology and Medicine*. Następne prace powstają już we współpracy z zespołami kierowanymi przez prof. Stefana Chłopickiego z Jagiellońskiego Centrum Rozwoju Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz profesora Adamem Szewczyka z Instytutu im. Nenckiego w Warszawie. To dwie prace opublikowane w *Toxicology in vitro* oraz w *Free Radical Biology and Medicine*.

Dalsza działalność naukowa i dorobek pani dr. P. Kaczary są związane z zatrudnieniem w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W Centrum Pani Doktor zajmuje się metabolizmem energetycznym w różnego rodzaju komórkach oraz wycinkach naczyń krwionośnych. Szczególny nacisk w obrębie tego zagadnienia położony jest na prace z komórkami śródbłonka zatok wątroby (LSEC). Następny wątek badawczych dotyczy reaktywnych form tlenu i azotu w komórkach śródbłonka, aktywacją i agregacją oraz metabolizmem energetycznym płytek krwi. Działalność ta owocuje wynikami i przemyśleniami, które zostają opublikowane w liczących się czasopismach.

Dr Patrycja Kaczara kierowała trzema projektami badawczymi, w tym finansowanym przez NCN projektem w ramach konkursu Sonata, otrzymanym w 2012 roku oraz grantem MNiSW przyznany w 2018 roku. Oprócz niego – kierownictwo projektu w programie COST w 2018 roku i udział, jako wykonawca w projekcie STRATEGMED finansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz edycji HARMONII z 2013 roku. Wszystkie te projekty, oprócz finansowanego przez NCBiR są związane z głównym nurtem działalności naukowej dr P. Kaczary. Oprócz tego Pani Doktor pisze o swoim uczestnictwie jako wykonawca w dwóch grantach *National Institute of Health* w USA. To dobry dorobek „grantowy” osiągnięty przed uzyskaniem stopnia doktora habilitowanego, pomimo braku kierownictwa projektem wysokobudżetowym.

Całkowity dorobek naukowy dr Patrycji Kaczary wg bazy *Web of Science* na dzień 23 stycznia 2021 obejmuje 26 pozycji, które były cytowane 316 razy. Indeks h Pani Doktor to 10. To z pewnością nieimponujące wyniki cytowania prac, a szczególnie zwraca uwagę duży spadek liczby cytowań w 2021 roku niemal do poziomu z roku 2019, pomimo znaczącego wzrostu liczby opublikowanych prac. Zdecydowana większość dorobku naukowego dr Patrycji Kaczary przypada na okres po uzyskaniu stopnia doktora. Za najważniejsze osiągnięcia Habili-

tantki w okresie po uzyskaniu stopnia doktora, z wyłączeniem badań, których wyniki stanowią podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, uważam uzyskane przez Nią wyniki wnoszą wkład w:

1. poznanie znaczenia reaktywnych form tlenu i azotu w homeostazie komórek i tkanek, w szczególności znaczeniem tych cząsteczek w relacjach pomiędzy senescencją i apoptozą oraz znaczeniem reaktywnych cząsteczek pochodzenia mitochondrialnego w komórkach śródbłonna (*Toxicology in vitro* 2015; *Journal of Pharmacology* 2016; *Redox Biology* 2020; *Oxidative Medicine and Longevity* 2020),
2. identyfikacji hamowania oddziaływania komórek nowotworowych z komórkami śródbłonna płuc spowodowanego zmianami w bioenergetyce komórkowej wywołanej przez cząsteczki uwalniające tlenek węgla (*Pharmacological Research* 2018),
3. wykazaniu zachowania okienek komórek śródbłonna zatok wątroby w stanie zapalnym u myszy utrzymywanych na wysokotłuszczowej diecie (*Frontiers in Physiology* 2019),
4. poznanie wpływu witaminy K na metabolizm energetyczny komórek śródbłonna, mięśniówki gładkiej i makrofagów (*Cells* 2021).

Podsumowując, całkowity dorobek naukowy, a także dorobek niewchodzący w skład osiągnięcia naukowego będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego oceniam jako dobry. Myślę, że załamanie się cytowania prac Habilitantki mogło być spowodowane „polityką publikacyjną”, na którą jako niesamodzielny pracownik naukowy i członek dużego zespołu badawczego, mogła mieć ograniczony wpływ.

2. Ocena osiągnięcia naukowego dr Patrycji Kaczary stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego (dalej przeważnie: osiągnięcie) wskazane przez dr Patrycję Kaczarek zostało zatytułowane „Wpływ tlenu węgla (CO) na metabolizm energetyczny komórek śródbłonna i płytek krwi – nowe mechanizmy działania” stanowi zbiór 5 prac eksperymentalnych opublikowanych w latach 2015-2021 w czasopismach naukowych o pięcioletnim IF od 3,478 (MNiSzW 30, rok 2016) do 8,311 (MNiSzW 140). Sumaryczny IF tych prac wg roku wydania to 27,460, a sumaryczna punktacja MNiSzW – 380. We wszystkich tych pracach dr P. Kaczara jest pierwszym autorem, a w dwóch z nich – także autorem korespondencyjnym. Swój udział w powstaniu tych prac Habilitantka szacuje na 35-55%, co jest zgodne z oświadczeniami pozostałych współautorów. We wszystkich pracach Habilitantka przypisuje sobie sformułowanie koncepcji badawczej lub udział w jej tworzeniu oraz sformułowanie celów badań oraz oczywisty udział w planowaniu wykonywaniu doświadczeń, a także pisanie różnych wersji prac

i ich edycja. To bardzo dużo dla każdej pracy. Nie uważam, aby tytuł osiągnięcia był najlepiej dobrany, ale zostawmy to na boku, bo nie ma to większego znaczenia.

W skład osiągnięcia przedstawionego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest 5 prac opublikowanych w latach 2015-2021:

1. Kaczara P, Motterlini R, Rosen GM, Augustynek B, Bednarczyk P, Szewczyk A, Foresti R, Chlopicki S. Carbon monoxide released by CORM-401 uncouples mitochondrial respiration and inhibits glycolysis in endothelial cells: A role for mitoBKCa channels. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Oct;1847(10):1297-309. doi: 0.1016/j.bbabi.2015.07.004. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26185029. IF 4,864, liczba cytowań 48.
2. Kaczara P, Motterlini R, Kus K, Zakrzewska A, Abramov AY, Chlopicki S. Carbon monoxide shifts energetic metabolism from glycolysis to oxidative phosphorylation in endothelial cells. *FEBS Lett*. 2016 Oct;590(20):3469-3480. doi: 10.1002/1873-3468.12434. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27670394. IF 3.623, liczba cytowań 19.
3. Kaczara P, Proniewski B, Lovejoy C, Kus K, Motterlini R, Abramov AY, Chlopicki S. CORM-401 induces calcium signalling, NO increase and activation of pentose phosphate pathway in endothelial cells. *FEBS J*. 2018 Apr;285(7):1346-1358. doi: 10.1111/febs.14411. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29464848. IF 4,739, liczba cytowań 15.
4. Kaczara P, Sitek B, Przyborowski K, Kurpinska A, Kus K, Stojak M, Chlopicki S. Antiplatelet Effect of Carbon Monoxide Is Mediated by NAD⁺ and ATP Depletion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Oct;40(10):2376-2390. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314284. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32787519. IF 8.311, liczba cytowań 2.
5. Kaczara P, Przyborowski K, Mohaissen T, Chlopicki S. Distinct Pharmacological Properties of Gaseous CO and CO-Releasing Molecule in Human Platelets. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 30;22(7):3584. doi: 10.3390/ijms22073584. PMID: 33808315. IF 5.923, dotychczas bez cytowań.

Zanim przejdę do krótkiej analizy tych prac jako składowych podstawy osiągnięcia, wnioskami które się nasuwają z ich pierwszej oceny, oczywiście także w kontekście składowych osiągnięcia, są:

1. Wszystkie prace dotyczą biologicznych efektów tlenku węgla w kontekście metabolizmu energetycznego, tworzących logiczny ciąg z częściowo nakładającą się tematyką, co pozwala uważać ten zbiór jako monotematyczny cykl prac.
2. Wszystkie prace są zamieszczone w czasopiśmie o znaczącym IF (3.623-8.311).
3. Uwzględniając 1. i 2., pięć eksperymentalnych prac jako pierwszy autor to znakomita „rekomendacja” dla podstawy do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.
4. Poza pracą nr 1., prace charakteryzują się raczej niską, a w najlepszym wypadku umiarkowaną liczbą cytowań, ale to zagadnienie nieco bardziej złożone i w kontekście punktu 2. o niewielkim znaczeniu.

5. Bez szkody dla jakości i wartości osiągnięcia, praca nr 5. mogłaby zostać pominięta, gdyż, o czym piszę także w dalszej części swej oceny, ma ona głównie raczej metodyczny, chociaż ważny, charakter a jej wnioski są nieco kontrowersyjne.

Nie uważam, aby rolą recenzenta osiągnięcia, którego podstawą jest zbiór publikacji, było powtórne ich recenzowanie, ale z drugiej strony, oprócz ogólnej oceny wartości tych prac, zdeterminowanej głównie przez rangę czasopism, w jakich zostały opublikowane, liczbę cytowań oraz oceny udziału Habilitantki w ich powstaniu, uważam za celowe podniesienie tych ich aspektów, które mogą mieć znaczenie dla oceny tych prac właśnie jako składowych podstawy do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Podjęcie przez Panią Patrycję Kaczarę zagadnień związanych z mechanizmami działania tlenu węgla na komórki śródbłonka i płytki krwi uważam za uzasadnione, ze względu na rosnący postęp w poznawaniu znaczenia tlenu węgla jako cząsteczki sygnałowej, odgrywającej istotną rolę w utrzymaniu homeostazy komórkowej, a także wielu patologich. Obecnie wiele pytań, dotyczących komórkowych mechanizmów działania CO, nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Ogólna tematyka osiągnięcia ma więc w sobie element nowości, bo zajmuje się „drugą twarzą” tlenu węgla, która stosunkowo niedawno znalazła się w obszarze działalności badaczy z najbardziej znaczących ośrodków badawczych. Przypomina to nieco historię odkrywania „drugiej twarzy” tlenu, choć oczywiście sekwencja odkrywania zdarzeń, klasyfikowanych jako „dobre” i „nie dobre”, była odwrotna. Ogólny element nowości zagadnienia podjętego przez dr P. Kaczarę wraz ze współpracownikami polega także na prowadzeniu badań mających aspekt krytycznej weryfikacji utartych poglądów naukowych, postrzegających tlenek węgla jak „cichego zabójcę”.

Komórki śródbłonka i płytki krwi zostały wybrane trafnie, bo, pomimo że wywodzą się z tego samego środowiska, to jednak mają wiele cech różnych, pozwalających na różnicowanie mechanizmów działania CO w układach biologicznych poprzez porównanie. Oprócz tego, szereg prac wskazuje na CO jako ważnego regulatora funkcjonowania naczyń krwionośnych, jako całości.

Pani dr P. Kaczara formułuje główny i ogólny cel swoich badań jako określenie wpływu CO na metabolizm energetyczny komórek śródbłonka i płytek krwi. Komórki śródbłonka były utrzymywane w kulturach, a płytki krwi izolowano z krwi człowieka.

W swych badaniach dr. P. Kaczara stosowała związki uwalniające CO, CO-RMs (*CO-releasing molecules*), które pozwoliły na kontrolowanie stężenia CO w badanych systemach przy stosunkowo małej ingerencji w ich funkcjonowanie. Zastosowanie tej techniki z pewnością wymaga wysokich umiejętności i doświadczenia.

W pierwszym etapie swych badań przedstawionych w osiągnięciu dr P. Kaczara wykazała, że CO stymuluje pobieranie tlenu przez mitochondria w komórkach śródbłonka (*Biochim Biophys Acta*, 2015). Wniosek ten ma silny element nowości ze względu na uznaną rolę CO jako

inhibitora oksydazy cytochromu *c*. W pracy tej pokazano również, że CO aktywuje regulowany jonami wapnia kanał potasowy w mitochondriach. Wyniki dotyczące stymulacji oddychania mitochondrialnego zostały potwierdzone i rozszerzone w następnej pracy, w której pokazano, że CO aktywuje kompleksy I i II łańcucha transportu elektronów (*FEBS Letters* 2016). Stosując technikę obrazowania żywych komórek wykazano, że komórki śródbłonna produkują ATP głównie w wyniku procesu glikolizy i ten ATP odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu mitochondrialnego potencjału błonowego. W następnej pracy pokazano, że CO aktywuje szlak pentozofosforanowy, przyczyniając się do zwiększonej produkcji NADPH (*FEBS J* 2018). W pracy tej pokazano również, że CO aktywuje wytwarzanie NO przez aktywację śródbłonkowej syntazy NO.

W drugim wątku swoich badań pani P. Kaczara zajęła się znaczeniem CO dla agregacji i metabolizmu energetycznego płytek krwi. Habilitantka, wraz ze współpracownikami stwierdziła hamowanie oddychania mitochondrialnego i glikolizy w płytkach krwi (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020). W ostatniej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia porównano efekty powodowane przez CO na metabolizm energetyczny i agregację płytek krwi przez CO pochodzący z dwóch różnych źródeł: CO-RM i CO wprowadzonego przez saturację do buforu (*Int J Mol Sci* 2021). Wniosek płynący z tych badań wskazuje na różne efekty CO pochodzącego z różnych źródeł, uwarunkowanych między innymi różną kinetyką dostępności CO. Praca ta w moim przekonaniu, nie rozstrzyga jednoznacznie, która z metod dostarczania CO jest lepsza, jednak nie zamierzam wchodzić w zbyt szczegółową ocenę tej jednej pracy. Jak wskazałem we wstępnej analizie prac osiągnięcia, ta praca, ze względu na głównie metodyczny charakter oraz nie do końca przekonujące wnioski, chyba mogłaby zostać pominięta, bez zbytnej szkody dla wartości osiągnięcia.

Za najważniejsze osiągnięcia dr Patrycji Kaczary w ramach osiągnięcia uważam Jej znaczący udział w wykazaniu, że tlenek węgla:

1. może powodować rozprzęgnięcie oddychania mitochondrialnego oraz hamowanie glikolizy w komórkach śródbłonna,
2. może hamować glikolizę w komórkach śródbłonna z aktywacją szlaku pentozofosforanowego,
3. może brać udział w sygnalizacji przeprogramowania metabolicznego komórek śródbłonna,
4. hamuje oddychanie mitochondrialne i glikolizę w płytkach krwi.

Osiągnięcie, choć charakteryzujące się wysokim stopniem specyficzności, w mojej ocenie stanowią znaczący wkład w rozwój biologii. Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia zostały dokonane przez różne zespoły, których członkiem była dr Patrycja Kaczara, lecz jak to wynika z publikacji oraz oświadczeń współautorów tych publikacji, Jej wkład w te osiągnięcia był co najmniej znaczący (35-55%). Osiągnięcie to zostało zaakceptowane przez międzynarodową społeczność naukową poprzez jego publikację w czasopiśmie o wysokiej randze.

Stwierdzam, zatem że zbiór prac przedstawionych jako osiągnięcie, ze względu na wagę przedstawionych w nim zagadnień i znaczący wkład w rozwój biologii, logiczną spójność tematyczną i rolę dr Patrycji Kaczary w jego powstanie, może stanowić podstawę do ubiegania się przez Nią o stopień doktora habilitowanego.

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej dr Patrycji Kaczary

Dr Patrycja Kaczara aktywnie uczestniczyła w szeregu konferencji naukowych w kraju i zagranicą, na których przedstawiono 33 komunikaty z Jej współautorstwem.

Jak podaje Habilitantka, prowadziła Ona ćwiczenia laboratoryjne i seminaria dla studentów biologii, doktorantów oraz słuchaczy studiów podyplomowych, także w języku angielskim. Oprócz tego, w ramach działalności dydaktycznej dr P. Kaczara sprawowała opiekę nad częścią doświadczalną pracy magisterskiej oraz pełni rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim. To z pewnością nieimponujące osiągnięcia dydaktyczne, ale nie wiem jak w strategii dydaktycznej UJ lokuje się JCET.

Dr P. Kaczara odbyła 3 staże w zagranicznych placówkach naukowych – we Francji, USA i Wielkiej Brytanii. Była recenzentem kilku prac w znaczących czasopismach naukowych. Organizowała warsztaty naukowe, zasiadała w komisji rekrutacyjnej szkoły doktorskiej, komisjach oceniających.

Choć dorobek dydaktyczny, popularyzatorski i organizacyjny nie jest może imponujący, ale razem z bardzo dobrym wkładem we współpracę międzynarodową spełnia wymagania stawiane kandydatom do otrzymania stopnia doktora habilitowanego określone w Ustawie.

4. Wniosek końcowy

Podsumowując całą ocenę chciałbym stwierdzić, że przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe wskazane przez Panią Doktor Patrycję Kaczarę jako stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego „Wpływ tlenku węgla (CO) na metabolizm energetyczny komórek śródbłonna i płytek krwi – nowe mechanizmy działania” i Jej pozostały dorobek naukowy, a także działalność dydaktyczna, popularyzatorska i wkład we współpracę międzynarodową pozwalają mi na ich pozytywną ocenę. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o nadanie Pani Patrycji Kaczarze stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. Janusz Błasiak

