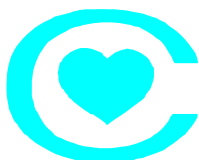


INSTYTUT



„POMNIK CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”  
Klinika Kardiologii

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. instytutu Andrzej Kansy  
Al. Dzieci Polskich 20, 04 – 730 Warszawa, tel.: / 022 / 815-73-41, 815-73-46, fax.: 815-73-40,

e-mail: a.kansy@ipczd.pl

---

Warszawa, 28.02.2023

Dr hab. n. med. Prof. Instytutu Andrzej Kansy

Klinika Kardiologii

„Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

#### OCENA

Całokształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej oraz osiągnięcia naukowego pod tytułem: „**Makro- i mikro-anatomiczne oraz molekularne mapowanie węzła zatokowo-przedsionkowego w celu polepszenia terapii zaburzeń rytmu serca**” dr n. med. **Haliny Dobrzynski**, z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego doktora habilitowanego na podstawie art. 219. ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Recenzję przygotowano na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 17 stycznia 2023 roku o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Haliny Dobrzynski.

Dr n. med. Halina Dobrzynski w 1996 roku uzyskała licencjat nauk ścisłych (B.Sc.), w dziedzinie fizjologii, Uniwersytetu w Leeds, Wydział Fizjologii, Leeds, Wielka Brytania. W 2000 roku uzyskała tytuł dr nauk biomedycznych na podstawie rozprawy doktorskiej: „Badanie

immunohistochemiczne dotyczące dystrybucji kanałów potasowych w węźle zatokowo-przedsionkowym biologicznego rozrusznika serca”, której promotorem był prof. Mark R, Boyett na Uniwersytecie w Leeds, Wydziale Nauk Sercowych, Leeds, Wielka Brytania. W latach 1996 – 2000 była asystentem a od 2000 do 2005 roku adiunktem Instytutu Nauk Biologicznych/Biomedycznych Uniwersytetu w Leeds, Wielka Brytania. W latach 2005 -2011 była Nauczycielem Akademickim i Badaczem Naukowym, Szkoły Medycznej, Dział Nauk Sercowo-Naczyniowych Uniwersytetu w Manchester, Wielka Brytania. Od 2011 jest Docentem, Pracownikiem Dydaktyczno-Badawczym, Szkoły Medycznej, Dział Nauk Sercowo-Naczyniowych Uniwersytetu w Manchester, Wielka Brytania. Od 2019 roku jest zatrudniona na części etatu jako Pracownik Badawczy/profesor wizytujący UJ CM, w Krakowie.

Od roku 1996, to jest od początku pracy naukowej dr Haliny Dobrzynski, Jej prace naukowe dotyczyły struktury, funkcji i znaczenia klinicznego układu bodźco-przewodzącego serca i przyczyniły się do zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za: dysfunkcję układu elektrycznego serca powodujących bradykardię, tachykardię, blok przedsionkowo-komorowy i bloki prawej i lewej odnogi pęczka Hisa; migotanie przedsionków i związaną z nim niewydolność serca. Prace naukowe po doktoracie przyczyniły się do zrozumienia układu bioelektrycznego serca u zwierząt laboratoryjnych jak i u ludzi , opisanego szczegółowo w pracy z 2013, której była autorem. Zainteresowania dr Haliny Dobrzynski skupione były szczególnie na węźle zatokowym ,jego budowie makro-, micro anatomicznej i molekularnej, co doprowadziło do polepszenia leczenia zaburzeń rytmu serca. Osiągnięcia naukowe dotyczące węzła zatokowego zbudowanego z naturalnych komórek rozrusznikowych stały się podstawą zrozumienia jego funkcji i potencjalnych zmian chorobowych, a uzyskana wiedza może doprowadzić do polepszenia wyników leczenia zaburzeń rytmu serca. Szczególne osiągnięcia naukowe dotyczące węzła zatokowego udokumentowane licznymi publikacjami przyczyniły się do wyboru tematu postępowania habilitacyjnego.

### **Osiągnięcia naukowe przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym**

Tematem osiągnięcia naukowego przedstawionego w postępowaniu habilitacyjnym jest **„Makro- i mikro-anatomiczne oraz molekularne mapowanie węzła zatokowo-przedsionkowego w celu polepszenia terapii zaburzeń rytmu serca”**

Cykl obejmuje trzy interesujące i pionierskie publikacje o łącznym Impact Factor 14,19, należących do Q1.

Temat przedstawiony w postępowaniu habilitacyjnym jest niezmiernie istotny zarówno z naukowego, jak i potencjalnie klinicznego punktu widzenia. Niezależnie od podstawowej etiologii, dysfunkcja węzła zatokowo-przedsionkowego jak i wynikająca z niej bradykardia stanowią istotną część wskazań do wszczęcia rozrusznika serca. Ograniczenia tego typu leczenia jak ryzyko infekcji, niewystarczająca odpowiedź na regulację adrenergiczną, nieoptymalne szlaki aktywacji serca, ograniczenia żywotności baterii i zakłócenia magnetyczne doprowadziły do zainteresowania się biologicznym rozrusznikiem/stymulatorem serca, który może potencjalnie zaoferować „lekarstwo” na dysfunkcję węzła zatokowo-przedsionkowego. Dalsze mapowanie węzła zatokowo-przedsionkowego pod względem ekspresji mikronów RNA, które kontrolują ekspresję znanych kanałów jonowych, białek regulujących kanały jonowe  $Ca^{2+}$  i koneksynów, a także mapowanie nieznanymi cząsteczek, takich jak markery immunologiczne, mogą stanowić klucz do rozwoju skutecznej i pożądanej funkcji biologicznego rozrusznika serca.

W pierwszym artykule **„High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling”** autorzy ustalali czy za pomocą mikro-tomografii komputerowej w ludzkim pośmiertnym sercu można zidentyfikować węzeł zatokowo-przedsionkowy oraz pozostałe struktury układu elektrycznego serca i zobrazować te struktury w 3D. We współpracy z laboratorium Widzialnego Serca Uniwersytetu Minnesoty autorzy uzyskali dostęp do ludzkich serc. Wykorzystując technikę mikro-tomografii komputerowej i kontrastu ze środkiem na bazie jodu i dyfuzją mogli lepiej wizualizować lokalizację różnych części układu elektrycznego ( węzeł zatokowo-przedsionkowy, obszar „paranodalny”, oś przewodzenia przedsionkowo-komorowego, prawą i lewą odnogę pęczka Hiss’a i sieć Purkiniego) całego pośmiertnego serca z nałożeniem ich na obrazy mięśnia serca. Metodologia tego badania sprawia, że jest ono możliwe w badaniach pośmiertnych. Uzyskane wyniki eksploracji wirtualnej lub drukowania 3D stanowią pomoc dydaktyczną dla lekarzy. Uzyskany model zawiera anatomicznie dokładną geometrię mięśnia sercowego z uwzględnieniem układu przewodzenia z jego właściwościami elektrycznymi. Nowa technika kontrastu mikro-CT poprawiła obrazowanie ludzkiego węzła zatokowo-przedsionkowego i pokazuje, że węzeł zatokowo-przedsionkowy ma złożony kształt

3D z wieloma promieniującymi projekcjami. Główny korpus węzła znajdował się w obszarze „międzykawalnym” (obszar między żyłą główną górną a dolną). Obrazowanie mikro-CT pozwoliło również przeprowadzić segmentację i zasięg „paranodalnego” regionu (równolegle zlokalizowany do węzła zatokowo-przedsionkowego). Zaobserwowano również wysepki i splatające palce tkanki „paranodalnej” w grzebieniu granicznym, mięśni pektynowych i przegrodzie międzyprzedsionkowej. Autorzy kontynuują wizualizację układu przewodzącego w pośmiertnych sercach od osób starszych, otyłych i po zawałach w celu utworzenia katalogu takich serca w 3D. Planowane drukowane modele 3D w oparciu o dane mikro-tomografii komputerowej będą przydatne w celach dydaktycznych i w zrozumieniu zmian zachodzących w węźle zatokowo-przedsionkowym u osób starszych i w chorych sercach.

W drugim i trzecim artykule z cyklu autorzy zbadali funkcję i strukturę wewnętrzną węzła zatokowo-przedsionkowego i regionu „paranodalnego” oraz ekspresję mikronów RNA.

Celem drugiej pracy wchodzącej w cykl habilitacyjny: **„Structural and Functional Properties of Subsidiary Atrial Pacemakers in a Goat Model of Sinus Node Disease”** było ustalenie czy obszar „paranodalny” istnieje w kozim sercu i czy przejmuje funkcje węzła zatokowo-przedsionkowego. Autorzy wykazali, że obszar „paranodalny” istnieje w sercu kozy i jest rozległą strukturą znajdującą się w prawym przedsionku. Charakterystyka strukturalna prawego przedsionka kozy ujawniła, że węzeł zatokowo-przedsionkowy znajdował się przy najwcześniejszej aktywacji (tak jak u człowieka) na styku żyły głównej górnej z prawym przedsionkiem i był otoczony tkanką „paranodalną”, rozciągającą się aż do żyły głównej dolnej podobnie jak w ludzkim sercu. Przed tym badaniem uważano, że w sytuacji gdy węzeł zatokowo-przedsionkowy zostanie z jakiegoś powodu uszkodzony to jego funkcję, jako głównego biologicznego rozrusznika serca, przejmuje węzeł przedsionkowo-komorowy. W omawianym badaniu wykazano, że gdy obszar węzła zatokowo-przedsionkowego zostanie zniszczony w sercu kozy przez ablację, nowo odkryta struktura w prawym przedsionku (tzw. „paranodalna”) przejęła rolę dominującego rozrusznika serca. To niezwykle odkrycie jest bardzo istotne dla zrozumienia patofizjologii zaburzeń rytmu serca i możliwości jego leczenia u ludzi, ponieważ serce kozy ma podobną anatomię i fizjologię. Badania udowodniły również, że zastępcze wyspecjalizowane komórki przypominające komórki węzła zatokowo-przedsionkowego (które w zdrowym sercu są wyciszone) mogą stać się aktywne w chorobie węzła zatokowo-przedsionkowego. Opracowany model może być wykorzystywany do

testowania nowych metod leczenia chorób węzła zatokowo-przedsionkowego alternatywnych do elektronicznych rozruszników serca. Wiedza ta nie tylko poprawi nasze zrozumienie anatomii serca, ale także pozwoli dokonać bardziej świadomego wyboru zakresu ablacji.

W ostatniej pracy wchodzącej w cykl powiązanych tematycznie trzech artykułów: „**Identification of Key Small Non-Coding MicroRNAs Controlling Pacemaker Mechanisms in the Human Sinus Node**” autorzy podjęli się identyfikacji mikroRNA w ludzkim węźle zatokowo-przedsionkowym. W sercu, cząsteczki mikroRNA są zaangażowane w jego rozwój i procesy patofizjologiczne takie jak zwłóknienie, arytmie i niewydolność serca. Ludzki węzeł zatokowo-przedsionkowy posiada unikalne cechy ekspresji mikroRNA. Działanie mikroRNA jest kompleksowe i polega na interakcji pomiędzy różnymi mikroRNA, czynnikami transkrypcyjnymi i genami docelowymi. Potwierdzono, że mikroRNA-486-3p odgrywa ważną rolę w regulacji aktywności węzła zatokowo-przedsionkowego. MikroRNA-486-3p bezpośrednio hamuje HCN4 i tym samym zmniejsza generowanie potencjału czynnościowego przez węzeł zatokowo-przedsionkowy, dzięki czemu jest potencjalnym celem terapeutycznego leczenia choroby węzła zatokowo-przedsionkowego poprzez jego stymulację. Na przykład, tachykardia węzła zatokowego jest obecnie leczona za pomocą iwabradyny w celu zablokowania HCN420, a zastosowanie mikroRNA-486-3p może być alternatywną strategią terapeutyczną. To badanie pozwala na nowe zrozumienie mechanizmów kontrolujących ekspresję genu w węźle zatokowo-przedsionkowym i ma kluczowe znaczenie dla jego roli jako głównego rozrusznika serca.

### **Inne kierunki działalności naukowej**

Działalność naukowa pani doktor Haliny Dobrzynski skupia się na badaniach dotyczących anatomii i fizjologii układu elektrycznego serca. Początkowo na Uniwersytecie w Leeds, Wydział Fizjologii, Leeds, Wielka Brytania, a następnie w Szkole Medycznej, Dział Nauk Sercowo-Naczyniowych Uniwersytetu w Manchester, Wielka Brytania. Współpracując z licznymi cenionymi ośrodkami badawczymi, zarówno w Europie jak i w Stanach Zjednoczonych, jest autorką lub współautorką 62 istotnych publikacji w renomowanych czasopismach naukowych. Jest również autorką rozdziałów w 5 monografiach naukowych. Od początku swej kariery naukowej bierze czynny udział w licznych zjazdach i sympozjach dotyczących układu elektrycznego serca. W 2007 roku była głównym organizatorem

symposium podczas spotkania Towarzystwa Fizjologicznego: „Stulecie odkrycia węzłów zatokowo-przedsionkowych i przedsionkowo-komorowych” w Uniwersytecie w Manchesterze.

Pani dr Halina Dobrzynski jest członkiem komitetów redakcyjnych i rad naukowych czasopism: *Frontiers in Electrophysiology* i *Translational Research in Anatomy*. Jest również recenzentem licznych czasopism naukowych. Jest uczestnikiem programu Fundacji Leducq sieć grantowa, Transatlantyk Networks of Excellence Program (TNE) z Europy i Ameryki Północnej. Obejmuje ona 3 laboratoria w USA / (Columbus, Nowy Jork, Filadelfia) i 3 w Europie (Wielka Brytania, Francja i Włochy) zajmujące się chorobami związanymi z węzłem zatokowo-przedsionkowym. Pani doktor jest osobą kierującą lub współkierującą 19 grantami naukowymi. Jest zewnętrznym sędzią grantowym Holenderskiej Organizacji Badań i Rozwoju w Dziedzinie Zdrowia (ZonMw), The Welcome Trust, Wielka Brytania, The British Heart Foundation, Wielka Brytania, Heart Foundation, Nowa Zelandia.

Suma punktów Impact Factor za wszystkie publikacje wynosi **520,823**. Po wyłączeniu prac ujętych w cyklu: **506,633**. Prace z cyklu publikacji **14,19 pkt**.

Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection - **4301**, bez autocytowań **3806**

Indeks Hirscha wg Web of Science Core Collection oraz Scopus wynosi – 39.

Liczba publikacji w czasopismach należących do Q1 (wg JCR) - 62.

Szczegółowy wykaz wszystkich publikacji i innej działalności naukowej są dokładnie wyliczone w dorobku habilitanta.

### **Podsumowanie i ocena końcowa**

Dr n.med. Halina Dobrzynski jest cenioną i uznaną badaczką układu bodźco-przewodzącego serca. Jej prace stanowią podstawę zrozumienia działania tego układu i mają istotny wpływ na rozwój nowych metod diagnostyczno-terapeutycznych zaburzeń rytmu serca. Przedstawione do oceny publikacje są oryginalne, mają charakter innowacyjny i stanowią ważny wkład do międzynarodowej literatury naukowej w zakresie rozwoju terapii zaburzeń rytmu serca.

W oparciu o przeprowadzoną analizę i ocenę dorobku naukowego Kandydatki, ocenę Jej dorobku organizacyjnego, dydaktycznego, popularyzatorskiego, oraz aktywności na arenie

międzynarodowej w zakresie rozwijania wiedzy na temat budowy i funkcji układu elektrycznego serca, stwierdzam, że dr n. med. Halina Dobrzynski spełnia warunki konieczne do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego ujęte w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Wniosuję o dopuszczenie dr n. med. Halinę Dobrzynski do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Andrzej Kowalski