



Dr hab. n. farm. Ewa Totoń
Pracownia Analizy Białek
e-mail: etoton@ump.edu.pl

Poznań, dnia 25.05.2023

OCENA

**dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr Marty Smędy
oraz ocena wskazanego osiągnięcia naukowego zatytułowanego:**

***Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego i rola płytek krwi w przerzutowości nowotworowej*
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Opinia niniejsza została przygotowana na podstawie pisma przewodniego (1207.5110.1.2023) oraz materiałów przesłanych przez Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie Pana Prof. dr hab. Rafała Olszaneckiego z dnia 28 marca 2023 roku.

1. Informacja o Habilitantce

Pani dr n. biol. Marta Smęda (z *d. Wojewoda*) w 2007 roku uzyskała dyplom magistra biologii w zakresie biologii komórki na podstawie pracy zrealizowanej w Zakładzie Biologii Komórki na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie zatytułowanej „Rola reduktazy tioredoksyny w regulacji komunikacji międzykomórkowej embrionalnych komórek ludzkiej nerki HEK-293”.

W latach 2007-2011 realizowała studia doktoranckie w Pracowni Bioenergetyki i Błon Biologicznych, Zakładu Biochemii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. W roku 2011 Habilitantka obroniła pracę doktorską pt. „Wpływ selenu na zmiany adaptacyjne komórek *osteosarcoma* wywołane stresem mitochondrialnym”, uzyskując stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii-biochemii, nadany Uchwałą Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M.

Nenckiego PAN w Warszawie. Promotorem rozprawy doktorskiej przyjętej z wyróżnieniem była Pani dr hab. Joanna Szczepanowska.

Habilitantka w okresie od listopada 2011 do grudnia 2015 roku była zatrudniona na stanowisku adiunkta w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics, JCET). Następnie w okresie od stycznia 2016 roku do marca 2016 roku pracowała jako technik laboratoryjny w ww. Jednostce, a od kwietnia 2016 roku do lipca 2019 roku jako asystent naukowy. Od lipca 2019 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta.

Dodatkowo Pani dr n. biol. Marta Smęda od października 2018 roku pełni funkcję Kierownika Pracowni Farmakologii Doświadczalnej Śródbłonka w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET) w Krakowie.

2. Ocena dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną, przygotowaną przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, na dorobek naukowy Pani dr n. biol. Marty Smędy (z *d. Wojewoda*), wyłączając osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, składają się 22 prace oryginalne, 1 komentarz, 1 publikacja przeglądowa oraz 38 doniesień zjazdowych prezentowanych zarówno na konferencjach krajowych jak i międzynarodowych. Wśród łącznie 24 prac - 13 publikacji zostało opublikowanych w czasopiśmie należących do Q1 (wg JCR). W 11 pracach Kandydatka była pierwszym autorem. Dodatkowo dr n. biol. Marta Smęda jest również współautorką jednego rozdziału opublikowanego w formie monografii naukowej. Nie uwzględniając prac wchodzących w osiągnięcie naukowe, sumaryczny współczynnik wpływu Impact Factor dorobku naukowego Habilitantki wynosi $IF = 88,381$. Według informacji zamieszczonych w analizie bibliometrycznej, liczba cytowań zgodnie z bazą Web of Science Core Collection z dn. 22.11.2022 r. równa się 283, bez autocytowań 243. Współczynnik Hirscha Kandydatki jest wysoki i wynosi 11.

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi 6 prac tematycznie spójnych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 30,873$, które były cytowane 67 razy (bez autocytowań – 54). Należy podkreślić, że cztery prace z sześciu zostały opublikowane w czasopiśmie należących do Q1 (wg JCR), a dwie w czasopiśmie należących do Q2 (40 percentyl Q2) (wg JCR).

Sumaryczny współczynnik wpływu wszystkich prac Habilitantki wynosi $IF = 119,254$, z czego 13,883 przypada na okres przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, a 105,371

przypada na okres po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, co wskazuje jednoznacznie na dynamiczny, konsekwentny i efektywny rozwój naukowy Pani dr n. biol. Marty Smędy.

Analizując dorobek naukowy Habilitantki należy zaakcentować, że była ona wykonawcą trzech projektów, realizowanych w latach 2007-2011, 2009-2015 i 2015-2020, finansowanych odpowiednio przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, Program Operacyjny – Innowacyjna Gospodarka ze środków Unii Europejskiej oraz Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR), Program Strategiczny STRATEGMED.

Na szczególne uwypuklenie zasługuje umiejętność pozyskiwania przez Kandydatkę funduszy na prowadzenie zaplanowanych do realizacji badań naukowych. Pani dr n. biol. Marta Smęda była kierownikiem projektu MINIATURA, realizowanego w latach 2018-2019 i finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki oraz kierownikiem projektu MINIGRANT POB BioS realizowanego w okresie od lutego 2021 do lutego 2022 i finansowanego ze środków Uniwersytetu Jagiellońskiego. Habilitantka, co należy podkreślić, jest kierownikiem aktualnie idącego projektu OPUS21, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, zatytułowanego „Transformacja mezenchymalna śródbłonna naczyniowego w mysim modelu przerzutowania komórek raka piersi w toku starzenia się; implikacje dla terapii” i przeznaczonego do realizacji na lata 2022-2026.

3. Ocena aktywności naukowej, staży naukowych krajowych i zagranicznych

Pani doktor Marta Smęda uczestniczyła w stażach naukowych, które bez wątpienia przyczyniły się do jej rozwoju naukowego, oraz co istotne zaowocowały dwoma publikacjami naukowymi opublikowanymi w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Habilitantka dwukrotnie, w roku 2012 i 2013, odbyła staż naukowy w Pracowni Metabolizmu Komórki, Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego w Warszawie. Dodatkowo w roku 2013 Kandydatka uczestniczyła w stażu naukowym realizowanym w ośrodku zagranicznym, w Uniwersytecie Paris-Sud, U-769 INSERM w Paryżu.

Na szczególne podkreślenie zasługuje również umiejętność realizacji badań w interdyscyplinarnych zespołach badawczych oraz nawiązywania przez Habilitantkę współpracy ze specjalistami i naukowcami z wielu ośrodków naukowych w Polsce, co bezpośrednio przekłada się na aktywność publikacyjną i konferencyjną Kandydatki. Współpracuje ona na polu naukowym m.in. z Akademią Wychowania Fizycznego w Krakowie, Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku, Uniwersytetem Medycznym w Łodzi,

Uniwersytetem Rolniczym w Krakowie, Instytutem Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie oraz Gdańskim Uniwersytetem Medycznym. Pani doktor Marta Smęda współpracuje także z jednostkami macierzystej Uczelni: z Zespołem Obrazowania Ramanowskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Wydziałem Farmaceutycznym CMUJ.

Wyrazem kompetencji naukowych Habilitantki są również zaproszenia kierowane pod jej adresem, jako eksperta do roli recenzenta manuskryptów publikacji naukowych zgłaszanych w indeksowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym m.in. *Cancers, Oncotarget, Nutrients, International Journal of Molecular Sciences, Antioxidants*.

Za swoją aktywność naukową Pani doktor Marta Smęda była kilkakrotnie nagradzana. Uzyskała wyróżnienie rozprawy doktorskiej przyznane przez Radę Naukową Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN w Warszawie (2011 r.). Otrzymała nagrodę za prezentację posterową na międzynarodowej konferencji w Austrii (2010 r.) oraz grant dla młodych naukowców ufundowany przez FEBS umożliwiający uczestnictwo w międzynarodowym szkoleniu organizowanym przez to Towarzystwo Naukowe (Turcja, 2009 r.). Wszystkie te nagrody Habilitantka otrzymała w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora, jako młody adept nauki.

4. Ocena dorobku organizacyjnego i dydaktycznego

Doceniając kompetencje merytoryczne, wybitną aktywność naukowo-badawczą oraz umiejętność pozyskiwania funduszy ze środków zewnętrznych Pani dr n. biol. Marta Smęda w październiku 2018 roku została powołana na stanowisko kierownika Pracowni Farmakologii Doświadczalnej Śródbłónka w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie.

Dodatkowo od listopada 2018 roku pełni funkcję członka w Zespole Doradczym ds. Dobrostanu Zwierząt w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie.

W sierpniu 2020 roku została powołana do prac w Komisji Dyscyplinarnej dla Nauczycieli Akademickich Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Od roku 2018 jest członkiem North American Vascular Biology Organization (NAVBO), a w latach 2008-2011 była członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

W ramach kompetencji dydaktycznych Pani dr n. biol. Marta Smęda pełni obecnie funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich realizowanych w ramach studiów doktoranckich w Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UJ w Krakowie.

Pełniła również funkcję członka w Komisji Rekrutacyjnej do Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego w kadencji na rok 2022.

Uważam, że zakres działalności organizacyjnej i dydaktycznej Kandydatki należy ocenić pozytywnie.

5. Ocena osiągnięcia naukowego

Pani dr n. biol. Marta Smęda (z *d. Wojewoda*) jako osiągnięcie naukowe, stanowiące podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, przedstawiła cykl sześciu publikacji anglojęzycznych (pięciu oryginalnych i jednej przeglądowej) pod wspólnym tytułem „*Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego i rola płytek krwi w przerzutowości nowotworowej*”, opublikowanych w latach 2017-2022. Należy podkreślić, że wszystkie prace składające się na cykl zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z listy A bazy *Journal Citation Reports* (JCR) o wysokich współczynnikach wpływu oraz dużej liczbie punktów MEiN. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 30,873 a punktacja MEiN jest równa 75 punktów do roku 2018 i 440 punktów od roku 2019 (łącznie 515 punktów). Prace oryginalne ukazały się w takich czasopismach, jak: *Breast Cancer Research*, *Frontiers in Molecular Biosciences*, *American Journal of Cancer Research*, *PLoS One*, *Frontiers in Pharmacology*. Praca przeglądowa została opublikowana w *Biochemical Pharmacology*. Z obowiązku recenzenta czuję się zobowiązana wskazać, że zabrakło w przygotowanej przez Habilitantkę dokumentacji, kopii publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Załącznik zawierający kopie publikacji zdecydowanie ułatwiłby recenzentowi pracę. W zdecydowanej większości przypadków wniosków składanych w postępowaniu habilitacyjnym dołączenie takiego załącznika jest powszechnie przyjętą, dobrą praktyką. W przypadku prac Pani Doktor są one dostępne w internecie, zostały opublikowane w systemie „Open access”, więc nie było problemu z ich znalezieniem.

We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w dwóch autorem korespondencyjnym. Wkład własny Autorki w zaprezentowane prace polegał na zaplanowaniu koncepcji badań, uzyskaniu wymaganych prawem pozwoleń do przeprowadzenia eksperymentów *in vivo*, monitorowaniu przebiegu eksperymentów *in vivo* i *ex vivo*, opracowaniu metodologii badań, wykonaniu szeregu oznaczeń (Western blot, ELISA, cytometr), zbieraniu danych, analizowaniu i interpretowaniu wyników, wykonaniu analizy statystycznej, zestawieniu wyników z danymi literaturowymi, przygotowaniu manuskryptu do publikacji oraz odpowiedzi na pytania/uwagi recenzentów, co zostało udokumentowane stosownymi oświadczeniami zarówno Habilitantki, jak i współautorów wraz ze wskazaniem ich wkładu w powstanie poszczególnych prac. Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na włączenie wymienionych publikacji do osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr Marty Smędy.

Ekspertyzy opisane w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe były finansowane

z czterech projektów (STRATEGMED, MINIATURA, MINIGRANT i OPUS21). W trzech z nich Habilitantka była kierownikiem.

W ocenianym cyklu publikacji Pani Doktor podjęła się realizacji badań dotyczących charakterystyki rozwoju dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w procesie przerzutowania komórek nowotworowych w mysim modelu eksperymentalnej metastazy wywołanej na drodze iniekcji dożylnych komórek raka piersi, jak również w mysim ortotopowym modelu raka piersi na przykładzie płuc. Dodatkowo Habilitantka podjęła się weryfikacji wpływu farmakologicznej terapii hamującej aktywację płytek krwi na integralność śródbłonka naczyniowego w toku progresji choroby nowotworowej. W czasie rozwoju choroby nowotworowej komórki nowotworowe zyskują zdolność oddzielania się od guza pierwotnego migrują, naciekają błony podstawne i istotę międzykomórkową, wnikają do naczyń krwionośnych, aby następnie zacząć proliferować i wytworzyć guz wtórny. W czasie metastazy mają miejsce nie tylko zmiany funkcjonalne, ale i strukturalne komórek nowotworowych. Naukowcy wykorzystując nowoczesne techniki badań na poziomie komórkowym i molekularnym, dowiedli znaczenie oddziaływań międzykomórkowych, rolę czynników wzrostowych, cząsteczek adhezyjnych oraz enzymów proteolitycznych w rozwoju procesu przerzutowania. Badania dotyczące oceny integralności bariery śródbłonka naczyniowego w progresji choroby nowotworowej podjęte przez Habilitantkę wpisują się w ten nurt naukowy i są niezwykle istotne dla zjawiska przerzutowania komórek nowotworowych, stąd temat podjęty przez Kandydatkę uważam za ważny i aktualny.

Główne konkluzje wypływające z przeprowadzonych przez Habilitantkę badań, to:

1. wykazane we wczesnym premetastatycznym stadium choroby nowotworowej w tkance płucnej obniżenie syntezy NO, związane ze zmniejszoną fosforylacją śródbłonkowej izoformy syntazy tlenku azotu;
2. podwyższony poziom zarówno metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9, MMP-14) jak i czynnika transkrypcyjnego Snail, które to przyczynią się do indukcji transformacji mezenchymalnej i wzrostu przepuszczalności śródbłonka naczyniowego;
3. stopniowe, postępujące w czasie rozwoju fazy metastatycznej nowotworu, obniżanie się poziomu białek charakterystycznych dla komórek śródbłonka naczyniowego tj. receptor 2 czynnika wzrostu śródbłonka naczyń, czynnik CD31 oraz czynnik von Willebranda;
4. dysfunkcja śródbłonka naczyniowego w obszarze naczyń krążenia systemowego (aorta), która przyczynia się do zwiększenia liczby przerzutów w płucach oraz do zmniejszenia zarówno liczby płytek krwi jak, i erytrocytów w układzie krwionośnym;

5. wykazane zaostrzenie stanu zapalnego w tkance do której następuje przerzut w przebiegu choroby nowotworowej w wyniku zastosowania leków o działaniu przeciwwazkrzepowym/przeciwplytkowym;
6. niekorzystna korelacja pomiędzy przyjmowaniem aspiryny a rozrostem nowotworu raka piersi w modelu ortotopowym. W grupie myszy, którym podawano niskie dawki aspiryny zaobserwowano zwiększoną masę płuc, większą ilość jąder i serotoniny w komórkach oraz obniżoną syntezę NO i mniejszą przestrzeń powietrzną płuc;
7. zaobserwowana bezpośrednia zależność pomiędzy przyjmowaniem dabigatranu w niskich dawkach a większą ilością przerzutów w płucach zwierząt w toku eksperymentalnej metastazy wywołanej na drodze iniekcji dożylnych komórek raka piersi.

Podsumowując, cykl prac przedstawiony przez Habilitantkę jako osiągnięcie jest niezwykle cenny dla rozwoju współczesnej onkologii. Oceniana praca habilitacyjna charakteryzuje się niezaprzeczalnie wartościami poznawczymi i aplikacyjnymi. Największą wartością naukową ma odkrycie, które jednoznacznie pokazuje, że związki/leki o działaniu przeciwwazkrzepowym/przeciwplytkowym stosowane w trakcie trwającego procesu choroby nowotworowej działają niekorzystnie na funkcję śródbłonna prowadząc do osłabienia integralności bariery śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji prowadzi do nasilenia przerzutowania komórek nowotworowych i pogorszenia markerów progresji choroby nowotworowej.

Stwierdzam, że dociekliwość naukowa Pani Doktor, logiczny i konsekwentny sposób prowadzenia przez nią badań oraz opanowanie warsztatu badawczego wskazują na dużą dojrzałość naukową i rzetelne przygotowanie do samodzielnej pracy autorskiej.

Jedynym minusem przedłożonego cyklu prac wynika z faktu, że wszystkie publikacje mają charakter wieloautorski. Liczba autorów w pracach oryginalnych waha się w granicach od 11 do 15 i wynosi średnio 13,2. Jedynie praca przeglądowa liczy 4 autorów. Dobrą praktyką, w tego typu sytuacji, powinno być włączanie do cyklu przynajmniej jednej publikacji oryginalnej o ograniczonej liczbie autorów (max. 5). Chcę jednak jasno podkreślić, że powyższa uwaga nie podważa w żaden sposób kluczowej roli Kandydatki w powstawaniu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, co również jednoznacznie potwierdzili współautorzy w swoich oświadczeniach. Ocena całości dorobku naukowego wskazuje, że Pani dr Marta Smęda interesuje się tematyką funkcjonowania śródbłonna naczyniowego zarówno w stanach fizjologicznych jak i patologicznych od co najmniej 2011 roku i z pewnością wyrasta na lidera

tego wątku naukowego, realizowanego w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie.

6. Wnioski końcowe

Całość dorobku naukowego a także przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe zatytułowane *Dysfunkcja śródbłonna naczyńniowego i rola płytek krwi w przerzutowości nowotworowej* napisane w oparciu o cykl 6 spójnych tematycznie publikacji o łącznym IF = 30,873 oceniam **pozytywnie**.

Kandydatka do stopnia naukowego doktora habilitowanego Pani dr n. biol. Marta Smęda jest doświadczonym pracownikiem naukowym. Jej dorobek naukowy jest udokumentowany oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w czasopismach recenzowanych o wysokim współczynniku oddziaływania. W rozwoju naukowym Habilitantki uwagę zwraca wyraźny i logiczny kierunek badawczy, natomiast oceniana praca habilitacyjna niesie wartość poznawczą zarówno w sferze teoretycznej jak i praktycznej, stanowiąc istotny wkład w rozwój dziedziny. W mojej opinii Kandydatka jest w pełni przygotowana do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. biol. Marty Smędy, stwierdzam, że osiągnięcie naukowe oraz pozostały dorobek Habilitantki spełniają wymagane kryteria określone w art. 219 ust.1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022r. poz. 574 ze zm.).

W związku z powyższym, z pełnym przekonaniem, wnioskuję do Komisji Habilitacyjnej o poparcie wniosku dr n. biol. Marty Smędy o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, a do Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie dr n. biol. Marty Smędy do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.