



Gdańsk, 12.05.2023

dr hab. Patrycja Koszałka  
Zakład Biologii Komórki i Immunologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
[patrycja.koszalka@gumed.edu.pl](mailto:patrycja.koszalka@gumed.edu.pl)

**Recenzja osiągnięć naukowych dr Marty Smędy  
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Otrzymane materiały stanowiące dokumentację postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego zawierają autoreferat (informację o przebiegu kariery, omówienie osiągnięć naukowych wymaganych przez stosowną ustawę, opis współprac badawczych z innymi jednostkami oraz prac, które powstały w ich wyniku, wyszczególnienie projektów badawczych w których Habilitantka brała udział a także informację o Jej całościowym dorobku naukowym, dydaktycznym i popularyzatorskim), wykaz wszystkich osiągnięć naukowych, oraz analizę bibliometryczną. Dokumentacja nie zawiera kopii publikacji wymienionych jako wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (także w wersji elektronicznej) ale zawiera oświadczenia dr Smędy i innych współautorów o ich roli w powstaniu tych prac (jednak nie zostały przyporządkowane do poszczególnych prac, a alfabetycznie w wersji elektronicznej i bez jakiegokolwiek klucza w wersji papierowej).

Pani doktor Marta Smęda (*de domo* Wojewoda) ukończyła studia magisterskie w 2007 roku na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 2011 roku uzyskała stopień doktora nauk biologicznych na podstawie rozprawy doktorskiej „Wpływ selenu na zmiany adaptacyjne komórek *osteosarcoma* wywołane stresem mitochondrialnym” w ramach studiów doktoranckich realizowanych w Zakładzie Biochemii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN pod kierunkiem dr hab. Joanny Szczepanowskiej. Tytuł został nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. Dr Smęda od 2011 roku pracowała w Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics / Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET) Uniwersytetu Jagiellońskiego, najpierw jako adiunkt, potem technik laboratoryjny, asystent naukowy, a od 2019 roku ponownie jako adiunkt.

**Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych.**

Na osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego składa się cykl sześciu publikacji. Pięć prac ma charakter eksperymentalny a jedna stanowi przegląd literaturowy. We wszystkich publikacjach dr Smęda jest pierwszym autorem, a w dwóch z nich pełni funkcję współautora korespondencyjnego (Smęda i inni, *Frontiers in Molecular Biosciences* 2022; Smęda i inni, *Frontiers in Pharmacology* 2022). Po zapoznaniu się z oświadczeniami

współautorów wszystkich publikacji stanowiących to osiągnięcie naukowe Jej wiodący udział w powstaniu prac stanowiących osiągnięcie nie budzi wątpliwości.

W pierwszej z prac cyklu (Smeda i inni, *Breast Cancer Research* 2018) w modelu mysim raka sutka 4T1 przeprowadzono analizę zmian powiązanych z dysfunkcją śródbłonka naczyniowego płuc wywołanych procesem progresji nowotworowej i formowaniem przerzutów płuc. Wykazano niezwykle ciekawe powiązanie między niedoborem tlenu azotu zaindukowanym stanem zapalnym związanym ze wzrostem nowotworu a wczesnymi zmianami dysfunkcyjnymi tego śródbłonka jeszcze przed rozwojem przerzutów płuc. Powiązано niedobór tlenu azotu z progresywnymi zmianami w ekspresji markerów procesu transformacji mezenchymalnej komórek śródbłonka (EndMT) w korelacji ze zmianami w strukturze zrębu płuc i rozwojem przerzutów do płuc. Przedstawiono także wstępne wyniki związane z rolą płytek krwi we wczesnej odpowiedzi na krążące komórki nowotworowe. Analiza cytowań wskazuje na rosnące zainteresowanie tą pracą na forum międzynarodowym, jako że w Autoreferacie wykazano 31 cytowań, w tym 26 bez autocytowań, gdy obecnie w bazie Web of Science jest to już 36/30 cytowań od momentu publikacji w 2018 roku.

Kolejna praca oryginalna w cyklu (Smeda i inni, *Frontiers in Pharmacology* 2022) jest wyraźną kontynuacją poprzedniej pracy w aspekcie analizy czynników regulujących proces dysfunkcji śródbłonka naczyniowego, w szczególności roli tlenu azotu. Praca skupia się na roli wieku, jednego z ważniejszych czynników kliniczny powiązanych z rozwojem i progresją nowotworów, w rozwoju tej dysfunkcji zarówno u myszy zdrowych jak i z przerzutami raka sutka 4T1. Przedstawia ona niezwykle szeroką, nowoczesną i szczegółową analizę zarówno śródbłonka tętnic sprężystych jak śródbłonka płuc, pod kątem zmian funkcjonalnych, strukturalnych jak i rozbudowanego panelu specyficznych markerów dysfunkcji w tym transformacji mezenchymalnej komórek śródbłonka. Najważniejszym wnioskiem tej pracy jest wykazanie, że dysfunkcja śródbłonka płuc powiązana z wiekiem koreluje z gwałtowną progresją procesu EndMT w obecności przerzutowych komórek raka sutka wpływając na wielkość i morfologię przerzutów. Praca nie została jeszcze zacytowana, jednakże jest ona jedną z najnowszych publikacji Habilitantki.

Trzecia praca oryginalna w cyklu (Smeda i inni, *American Journal of Cancer Research* 2017) kontynuuje analizę czynników wpływających na dysfunkcje śródbłonka wpisując się w nurt badań powiązanych z analizą roli aktywności fizycznej na proces progresji i przerzutowania raka sutka. W oparciu o model ortotopowy mysiego raka sutka 4T1 z aplikacją dobrowolnej aktywności fizycznej, wskazano rolę zaindukowanej wysiłkiem fizycznym dysfunkcji śródbłonka naczyniowego powiązanego ze spadkiem produkcji tlenu azotu oraz brak znaczącej roli aktywności płytek krwi w promocji formowania przerzutów płuc. Badania te wskazały także potencjalny kierunek dalszych badań związanych z produkcją reaktywnych form tlenu i azotu. Publikacja ta wprawdzie jest jedną z całej grupy prac analizujących problem jakim jest niespójności wyników badań przedklinicznych i klinicznych co do efektu ćwiczeń na wzrost i przerzutowania raka sutka, jednakże przedstawione w tej pracy wyniki zostały zacytowane 17 razy bez autocytowań (obecnie już 19 razy w bazie Web of Science).

Kolejne dwie prace (Smeda i inni, *PLoS One*, 2020; Smeda i inni, *Frontiers in Pharmacology* 2022) skupiają się nad rolą modulacji dysfunkcji śródbłonka naczyniowego z użyciem leków

przeciwwzkrzepowych/przeciwpłytkowych takich jak kwas acetylosalicylowy oraz dabigatran (inhibitor trombiny) na proces formowania przerzutów w raku sutka. Oba analizowane związki regulują aktywację płytek krwi i wpływają na funkcję barierową śródbłonna poprzez modulację odpowiedzi prozapalnej. W przypadku obu związków wskazywane są pewne niespójności co do ich roli w modulacji formowania się przerzutów. Przedstawione w opisywanym osiągnięciu wyniki dotyczące skutków długotrwałych niskich dawek kwasu acetylosalicylowego wskazały na potencjalny negatywny efekt tego związku na strukturę i mikrośrodowisko prozapalne płuc poprzez zmiany w nacieczeniu płuc komórkami układu immunologicznego i płytkami krwi oraz w poziomie markerów aktywności płytek, stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, w tym tlenku azotu jako czynnika regulującego przepuszczalność śródbłonna płuc. W dyskusji dodatkowo wskazano ciekawe powiązanie z wpływem wieku na obserwowane zmiany, co wyraźnie wiąże się z drugą pracą w przedstawionym cyklu (Smeda i inni, *Frontiers in Pharmacology* 2022) analizującą wpływ wieku na dysfunkcję śródbłonna naczyniowego płuc, a opublikowaną dwa lata później. Praca ta została zacytowana już dwukrotnie bez autocytowań. Druga z tych prac jest niezwykle szczegółowym studium wpływu dabigatranu na zależną od płytek krwi regulację dysfunkcji komórek śródbłonna płuc prowadząca do zwiększonej przepuszczalności tego śródbłonna i zwiększonej liczby przerzutów. Publikacja ta jeszcze nie została zacytowana, gdy pominiemy dwa autocytowania.

Ostatnią pracą w cyklu jest praca przeglądowa w postaci komentarza (Smeda i inni, *Biochemical Pharmacology* 2020), gdzie habilitantka jest pierwszym autorem spośród 4 współautorów. Praca ta łączy przedstawioną w cyklu analizę dwóch procesów jakimi jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego jak i aktywność płytek krwi w procesie progresji nowotworowej przedstawiając rolę aktywności płytek w regulacji funkcji barierowej śródbłonna. Odautorskie, krytyczne spojrzenie na długotrwały efekt leków przeciwwzkrzepowych/przeciwpłytkowych na integralność śródbłonna naczyniowego w przebiegu procesu przerzutowania komórek nowotworowych wnoszą sporo w rozwój dyscypliny nauki medycznej i nauki o zdrowiu. Znalazło to już odzwierciedlenie w 9 cytowaniach tej pracy, bez autocytowań. Dodatkowo, postawione w tej pracy przeglądowej tezy zostały potwierdzone przez opublikowane w 2022 roku dwie prace należące do tego cyklu (prace (Smeda i inni, *PLoS One*, 2020; Smeda i inni, *Frontiers in Pharmacology* 2022) omówione powyżej.

Przedstawiony cykl jest więc bardzo spójny tematycznie, co dobrze jest przedstawione w Autoreferacie. We wszystkich publikacjach analizowane są procesy związane z rozwojem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego jak i roli aktywności płytek krwi w procesie progresji nowotworowej, zwłaszcza procesu przerzutowania w raku sutka, choć szczegółowe ukierunkowanie badań na poszczególne procesy jest różne w zależności od publikacji. Cały cykl jest bardzo dobrym przejściem od analizy podłoża obserwowanych zjawisk do obserwacji mechanizmów powiązanych z ich modulacją przez wiek, aktywność fizyczną czy leki. Także szeroki zakres metodyczny przedstawiony w całym cyklu jest jednocześnie spójny jak i odpowiednio dostosowany do poszczególnych prac. Co ciekawe, zmiany poziomu tlenku azotu jako czynnika powiązanego z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego są analizowane w większości z nich. W cyklu tym stosowany jest także ten sam model mysiego raka sutka 4T1, w zależności od analizowanego aspektu zastosowany jako model ortotopowy (podanie do gruczołu sutkowego) lub model eksperymentalnych przerzutów (podanie dożylnie). Razem, prace przedstawione

jako osiągnięcie naukowe, tworzą koncepcyjną całość, która wnosi znaczący wkład do dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu przedstawiając nie tylko nowe i ważne elementy istotne do zrozumienia procesu formowania przerzutów także w kontekście specyfiki tych procesów jaką wprowadzają wiek czy aktywność fizyczna, ale także o istotnym znaczeniu klinicznym zwłaszcza w świetle długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej/przeciwpłytkowej stosowanej u pacjentów.

Sumaryczny współczynnik oddziaływań (IF) prac zaliczanych do osiągnięcia naukowego wynosi 30,873. Wszystkie prace opublikowane są w czasopismach z listy filadelfijskiej, których IF kwalifikuje je do pierwszego (*Breast Cancer Res, Frontiers in Molecular Biosciences, Frontiers in Pharmacology, Biochem Pharmacol*) lub drugiego (*PLoS One, Am J Cancer Res*) kwartyła. Powyższe prace, opublikowane w latach 2017 (1), 2018 (1), 2020 (2) i 2022 (2) mają w sumie aż 54 cytowań nie wliczając autocytowań (a obecnie nawet 60 wg. Web of Science).

Podsumowując stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Marty Smędy, jako podstawa postępowania o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego **spełnia** wymóg cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych wnoszących znaczny wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

### **Ocena pozostałego dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego.**

Analizując dorobek naukowy dr Smędy oczywistym jest jej intensywna współpraca przede wszystkim z różnorodnymi jednostkami krajowymi, a także z jednostką zagraniczną. Przede wszystkim jako wykonawca w ramach projektu STRATEGMED finansowanego przez NCBiR analizując wpływ takich zaburzeń jak miażdżyca, cukrzyca, niedobór IL-6 lub tlenu azotu a także wpływ wysiłku fizycznego na dysfunkcję śródbłonna naczyniowego w modelach mysich. Habilitantka uczestniczyła w złożonej sieci współprac naukowych obejmujących ośrodek zagraniczny jakim jest Uniwersytet Paris-Sud (Francja) a także wiele krajowych jednostek naukowych: Akademię Wychowania Fizycznego im. B. Czecha w Krakowie, Instytut Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN w Krakowie, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, a także Uniwersytety Medyczne w Łodzi i w Białymstoku oraz Pracownię Metabolizmu Komórki Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego w Warszawie. W ramach tych współprac odbyła dość krótki staż zagranicznych (12 dni) na Uniwersytecie Paris-Sud (Francja) gdzie analizowała zmiany aktywności enzymatycznej i ekspresji białek w mysim modelu badawczym a także dwa krótkie krajowe staże naukowe (po 12 dni) w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego w Warszawie, gdzie analizowała zmiany ekspresji genów. Efektem tej współpracy było 7 prac oryginalnych, w których Habilitantka jest współautorem, w tym 4 pierwszoautorskie. We współpracy z ośrodkiem zagranicznym w dwóch pracach pierwszoautorskich skupiała się na analizie efektów wysiłku fizycznego na zmiany dysfunkcyjne śródbłonna oraz na zmiany wywołane niedoborem IL6.

W przypadku Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego w Warszawie była to kontynuacja współpracy zapoczątkowanej realizacją w tym ośrodku doświadczeń w ramach studiów doktoranckich oraz rozwiniętej dalszą kontynuacją tematu podjętego w trakcie studiów doktoranckich

związanego z rolą selenu w zmianach adaptacyjnych komórek kostniakomięsaka. Jej zaangażowanie w ten temat, już po uzyskaniu stopnia doktora, zaowocowało publikacją pierwszoautorską przedstawiającą mechanizm działania selenu w systemie naprawy uszkodzeń DNA w kostniakomięsaku.

We współpracy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym i a także Wydziałem Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego uczestniczyła w badaniach nad różnorodnymi zaburzeniami funkcji układu krwionośnego, w tym procesie formowania przerzutów. Ten ostatni aspekt badawczy badała także we współpracy z inną podjednostką jednostki macierzystej, czyli Zespołem Obrazowania Ramanowskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Efektem tej współpracy było współautorstwo w 9 pracach oryginalnych, ale także pierwsze autorstwo rozdziału podręcznika wydanego przez wydawnictwo Elsevier.

Dodatkowo ciekawym doświadczeniem w przebiegu działalności naukowej Habilitantki jest jej współpraca z firmą farmaceutyczną Selvita (Kraków, Polska).

Łącznym efektem przedstawionej działalności dr Smędy po uzyskaniu stopnia doktora, z wyłączeniem prac wchodzących w prezentowane osiągnięcie naukowe jest, wg. wykazu osiągnięć naukowych (załącznik nr 3) (sama analiza bibliometryczna nie uwzględnia wszystkich prac zamieszczonych w tym załączniku), łącznie 20 prac opublikowanych na przestrzeni 2012-2021. 13 z tych prac opublikowanych zostało w czasopiśmie z pierwszego kwartyła, w tym pięć, gdzie Habilitantka jest pierwszym autorem. Wyniki tych prac prezentowane były także w trakcie licznych prezentacji ustnych i plakatowych na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Wszystko to świadczy o znaczącej pracowitości Habilitantki i znakomitych umiejętności dynamicznej współpracy w dużych zespołach obejmujących jednostki zarówno krajowe jak i zagraniczne. Odbyte trzy staże, dwa krajowe i jeden zagraniczny, choć krótkie, świadczą o pewnym nabytym doświadczeniu w pracy w innych jednostkach naukowych.

W trakcie swojej kariery dr Smęda uczestniczyła w charakterze wykonawcy w trzech grantach naukowych a była kierownikiem kolejnych trzech. Choć zrealizowany projekt Miniatura czy minigrant Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie była kierownikiem nie są klasycznymi grantami badawczymi, to realizowany obecnie grant NCN w ramach konkursu OPUS21 (Transformacja mezenchymalna śródbłonna naczyniowego w mysim modelu przerzutowania komórek raka piersi w toku starzenia się; implikacje dla terapii; 2022-2026) jak najbardziej spełnia wszelkie warunki kierowania grantem badawczym. Jedna z publikacji oryginalnych w cyklu naukowym (Smęda i inni, *Frontiers in Molecular Biosciences* 2022) została w ramach tego projektu opublikowana w czasopiśmie z pierwszego kwartyła, potwierdzając umiejętne zarządzanie projektem badawczym przez Habilitantkę. Uzyskanie jak i zarządzanie projektem grantowym, wiodący udział w wielu opublikowanych pracach oraz umiejętność organizacji badań we współpracy, wskazują na niezależność cechującą pracownika samodzielnego ze stopniem doktora habilitowanego. Nie mam więc wątpliwości co do istotnej aktywności naukowej Habilitantki. Na dzień wszczęcia postępowania była ona autorką 30 prac oraz jednego rozdziału w monografii naukowej o łącznym współczynniku oddziaływań 283 a jej całościowy współczynnik Hirscha wynosi 11 co jest wynikiem bardzo dobrym.



Poza aktywnością naukową Habilitantka jest w sposób znaczący zaangażowana w działalność organizacyjną macierzystej jednostki. Jest kierownikiem Pracowni Farmakologii Doświadczalnej Śródbłonna (od 2018), członkiem Zespołu Doradczego ds. Dobrostanu Zwierząt (od 2018) oraz Komisji Dyscyplinarnej dla Nauczycieli Akademickich (od 2020). Jest także zaangażowana w działalność organizacyjną na forum międzynarodowym. W latach 2008-2011 była członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, od 2018 członkiem North American Vascular Biology Organization (od 2018) a także aktywnie uczestniczy w recenzowaniu prac naukowych w ramach peer-review dla czasopism naukowych.

Jako pracownik JCET, pozawydziałowej jednostki naukowej UJ, nie uczestniczy w standardowej aktywności dydaktycznej charakterystycznej dla jednostek naukowo-dydaktycznych, jednakże jest obecnie promotorem pomocniczym dwóch prac doktorskich.

Reasumując, całościowy dorobek dr Marty Smędy stanowi znaczący wkład do rozwoju nauki i odpowiada kryteriom stawianym przy ubieganiu się o stopień doktora habilitowanego określonym w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm). Z wyżej wymienionych powodów **rekomenduję** Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie poparcie wniosku o nadanie dr Marcie Smędzie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.