

Recenzja osiągnięć
dr n. biol. Marty Smędy
w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne wydana na zlecenie
Rady Dyscypliny Nauki medyczne UJ w Krakowie

Przedstawioną niżej ocenę przeprowadziłem na podstawie dostarczonych mi następujących materiałów: (1) autoreferatu, (2) wykazu opublikowanych przez Habilitantkę prac naukowych, (3) kopii sześciu publikacji stanowiących wskazane przez Habilitantkę osiągnięcia naukowe oraz oświadczenia współautorów, (4) analizy bibliometrycznej, (5) kopii dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora, (6) nośnika z elektroniczną wersją wniosku.

1. Ocena formalna

Otrzymane przeze mnie materiały zostały poprawnie przygotowane i w mojej ocenie spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 20.07.2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Zgodnie z treścią ustawy osiągnięciem naukowym, będącym podstawą wszczęcia postępowania habilitacyjnego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust.1 pkt 2b ustawy.

I. Dyplomy i stopnie naukowe

Pani Marta Smęda ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2007 roku uzyskując tytuł magistra biologii w zakresie biologii komórki. Tytuł pracy magisterskiej: „Rola reduktazy tioredoksyny w regulacji komunikacji międzykomórkowej embrionalnych komórek ludzkiej nerki HEK-293”.

Promotorem pracy była dr Jolanta Sroka. Data uzyskania tytułu: 25.06.2007r.

Stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biologii uzyskała w dniu 30 września 2011r. - nadanie uchwałą Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ selenu na zmiany adaptacyjne komórek *osteosarcoma* wywołane stresem mitochondrialnym”. Promotorem w przewodzie doktorskim była dr hab. Joanna Szczepanowska. Praca została wyróżniona przez Radę Naukową.

II. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- od lipca 2019r. do chwili obecnej - adiunkt Uniwersytet Jagielloński, Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET);

- od kwietnia 2016r. do lipca 2019r. – asystent naukowy, Uniwersytet Jagielloński, Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET);
- od stycznia 2016r. do marca 2016r. – technik laboratoryjny, Uniwersytet Jagielloński, Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET);
- od listopada 2011r. do grudnia 2015r. – adiunkt, Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics, Jagiellonian University, Kraków;
- od października 2007r. do września 2011r. – studia doktoranckie, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Zakład Biochemii, Pracownia Bioenergetyki i Błon Biologicznych.

2. Ocena merytoryczna

1. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr n. biol. Marta Smęda wskazała wyniki badań, które ukazały się w cyklu spójnych merytorycznie publikacji (pięć oryginalnych publikacji naukowych i jednej pracy przeglądowej związanej tematycznie z przeprowadzonymi pracami eksperymentalnymi) dotyczących dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i roli płytek krwi w przerzutowości nowotworowej. Warto podkreślić, że Habilitantka jest pierwszym autorem we wszystkich pracach, a wkład merytoryczny wszystkich współautorów został określony w załączonych oświadczeniach.

Na cykl składa się sześć artykułów, które ukazały się w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (lista A z bazy JCR): Breast Cancer Res (2018), Frontiers in Molecular Biosciences (2021), Am J Cancer Res (2017), PLoS One (2020), Frontiers in Pharmacology (2022), Biochem Pharmacol (2020) o łącznym współczynniku oddziaływania według roku ich wydania - IF=30,873 i liczbie punktów: 515, Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN).

Publikacje Habilitantki swoją tematyką obejmują dwa zagadnienia: rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w toku przerzutowania komórek nowotworowych w mysim ortotopowym modelu raka piersi oraz w mysim modelu eksperymentalnej metastazy po podaniu komórek raka piersi dożylnie oraz wpływ terapii o działaniu przeciwzakrzepowym/ przeciwplateczkowym w przebiegu choroby nowotworowej na funkcję śródbłonna naczyniowego i przerzutowanie.

Doświadczenia opisane w pracach były finansowane i współfinansowane zarówno z projektów, w których Habilitantka była kierownikiem (Smeda M et al., Breast Cancer Res, 2018; Smeda M et al., Frontiers in Molecular Biosciences, 2022) jak i z projektów, w których Habilitantka była wykonawcą (Smeda M et al., Frontiers in Pharmacology, 2022; Smeda M et

al., Plos One, 2020; Smeda M et al. Am J Cancer Res, 2017; Smeda M et al. Biochem Pharmacol, 2020).

We wszystkich przedłożonych pracach tj. w pięciu oryginalnych artykułach i jednej pracy przeglądowej (o łącznym IF=30,873) dr n. biol. Marta Smęda jest pierwszym autorem. W artykułach swój udział określiła jako uczestnictwo w planowaniu eksperymentów i projektu badania, uzyskanie wymaganych prawem pozwoleń do przeprowadzenia eksperymentów, koordynator badania, wykonywanie i monitorowanie przebiegu niektórych eksperymentów, współpraca przy analizie statystycznej i interpretacji wyników, zredagowanie i przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu do publikacji oraz uczestnictwo w przygotowaniu odpowiedzi na pytania recenzentów.

Celem badań było scharakteryzowanie rozwoju dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w toku progresji choroby nowotworowej w mysim modelu raka piersi na przykładzie płuc (śródbłonek w narządzie metastatycznym) i aorty (śródbłonek krążenia systemowego) oraz weryfikacja wpływu leków hamujących aktywację płytek krwi (aspiryna, dabigatran) na progresję choroby nowotworowej i funkcję śródbłonka naczyniowego.

Wyniki przeprowadzonych (5) prac eksperymentalnych stanowią istotne źródło informacji na temat rozwoju dysfunkcji śródbłonka naczyniowego, oraz wpływu terapii przeciwwązkowej/przeciwplatekowej na integralność śródbłonka naczyniowego w przebiegu choroby nowotworowej i przerzutowania komórek nowotworowych, co z kolei zostało przedyskutowane w pracy przeglądowej.

Dysfunkcja śródbłonka płucnego w toku progresji raka piersi

W pracy Smeda M et al., Breast Cancer Res wykazano, że zmniejszenie produkcji tlenku azotu (NO) występowało już we wczesnym pre-metastatycznym stadium choroby nowotworowej, będąc istotnym elementem niszy pre-metastatycznej w płucach. Równocześnie zaobserwowano śródbłonkowo-specyficzny wzrost poziomu czynnika transkrypcyjnego Snail, który indukuje transformację mezenchymalną (EndMT) komórek śródbłonka naczyniowego. Od początku fazy metastatycznej choroby zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się poziomu białek charakterystycznych dla komórek śródbłonka naczyniowego: VE-CAD, CD31, vWF i VEGFR2 oraz wzrost przepuszczalności śródbłonka płuc. Wraz z początkiem metastatycznego okresu choroby stopniowo wzrastał także poziom metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9 i MMP-14) w tkance płucnej, co korelowało ze zmniejszeniem ilości włókien elastynowych, w obszarze parenchymy. Jednocześnie zaobserwowano zmniejszenie poziomu białka Slit2 i jego receptorów wykazujących ochronne działanie w stosunku do śródbłonka naczyniowego. Ponadto, w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej stwierdzono zmniejszoną reaktywność płytek krwi.

W pracy Smeda M et al., *Frontiers in Molecular Biosciences* wykazano występowanie EndMT w płucach związanej z wiekiem u myszy starszych, czemu towarzyszyła dysfunkcja śródbłonna naczyniowego w obszarze krążenia systemowego manifestująca się znacznym upośledzeniem rozkurczu naczyń przez śródbłonek aorty w odpowiedzi na podanie acetylocholino. Związana z wiekiem EndMT śródbłonna płucnego charakteryzowała się wzrostem poziomu czynnika transkrypcyjnego Snail w obszarze śródbłonna naczyniowego, zmniejszeniem poziomu VE-CAD w płucach i znaczącym zmniejszeniem powietrzności płuc z jednoczesnym zwiększeniem grubości ściany pęcherzyków płucnych. Związane z wiekiem zmiany miały negatywny wpływ na efektywność wymiany gazowej w płucach. Podanie komórek nowotworowych do krążenia znacząco przyspieszyło progresję EndMT w płucach myszy starszych, na co wskazywało znaczące pogrubienie ściany niektórych większych naczyń krwionośnych poprzez nagromadzenie komórek wykazujących ekspresję α SMA, a jednocześnie wykazujących ekspresję vWF, będącego białkiem typowym dla komórek śródbłonna. Zmianom tym towarzyszyła także przebudowa tkanki płucnej u myszy starszych, związana m.in. ze wzrostem poziomu fibronektyny i zmianami w strukturze białek oraz dalsze znaczące pogrubienie ściany pęcherzyków płucnych połączone ze wzrostem poziomu HIF1 α , zmniejszeniem produkcji NO i zmniejszeniem ilości krwinek czerwonych w płucach. Co istotne, zmiany te nie wiązały się ze zwłóknieniem płuc, gdyż nie stwierdzono nagromadzenia włókien kolagenowych w obszarze macierzy zewnątrzkomórkowej.

Dysfunkcja śródbłonna aorty mysiej w toku progresji raka piersi

W pracy Smeda M et al., *Am J Cancer Res* wykazano, że stopień zaawansowania dysfunkcji śródbłonna krążenia systemowego (aorty), charakteryzujący się zmniejszoną produkcją tlenu azotu i kompensacyjnym wzrostem stężenia prostacykliny w osoczu, korelował z większą liczbą przerzutów w płucach, niższą masą ciała, mniejszą ilością czerwonych krwinek oraz zmniejszoną ilością płytek krwi w krążeniu systemowym. Upośledzenie zależnego od NO rozkurczu śródbłonna aorty mysiej w toku progresji raka piersi odnotowano dopiero w zaawansowanym stadium choroby

Wpływ aspiryny na progresję raka piersi

W pracy Smeda M et al., *PLoS One* opisano wpływ niskiej dawki aspiryny na progresję raka piersi w modelu ortotopowym. W grupie zwierząt, którym podawano aspirynę zaobserwowano większą masę płuc (nie stwierdzono większej ilości przerzutów), zmniejszoną powietrzność płuc, większą ilość jąder komórkowych w tkance płucnej, większe stężenie G-CSF i serotoniny w homogenatach płuc oraz zmniejszoną produkcję tlenu azotu w płucach. Natomiast w krążeniu systemowym stwierdzono niższe stężenie azotanów, większą ilość krążących granulocytów, a w czerwonych krwinkach niższe stężenie

zredukowanej formy glutationu (GSH) co w połączeniu z większym stężeniem utlenionej formy glutationu (GSSG) w krwinkach czerwonych wskazywało na nasilony stres oksydacyjny w grupie zwierząt przyjmujących aspirynę w porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych. Ponadto w grupie zwierząt, które otrzymywały aspirynę odnotowano wyższe wartości współczynników ANC (ang. *absolute neutrophil count*), NLR (ang. *neutrophil to lymphocyte ratio*) oraz większą ilość płytek krwi w krążeniu co potwierdziło gorsze rokowania zwierząt przyjmujących aspirynę w trakcie trwania choroby nowotworowej. W niektórych badaniach zwierzętom z aktywną chorobą nowotworową podawano także kłopidogrel z aspiryną, co spowodowało ich zwiększoną śmiertelność. Negatywny wpływ długotrwałego podawania aspiryny z kłopidogrelem na przebieg choroby nowotworowej został także potwierdzony w badaniach klinicznych

Wpływ dabigatranu na przerzutowanie komórek raka piersi

W pracy Smeda M et al., *Frontiers in Pharmacology* wykazano, że zastosowanie kompetencyjnego inhibitora trombiny dabigatranu spowodowało znaczące zwiększenie ilości przerzutów w płucach zwierząt po dożylnym podaniu komórek nowotworowych, co było poprzedzone większą przepuszczalnością śródbłonka płucnego w grupie tych zwierząt. Wyniki te korelowały ze zmniejszoną reaktywnością płytek krwi w obecności dabigatranu. W modelu ludzkim *in vitro* wykazano, że czynniki wydzielone przez płytki krwi po aktywacji trombiną nie tylko utrzymują barierę śródbłonka płucnego w obecności czynnika zapalnego (IL-1 β), ale także ochronna funkcja płytek krwi jest zmniejszona w obecności dabigatranu.

Podsumowując, w trakcie choroby nowotworowej dochodzi do rozwoju lub pogłębienia już występującej dysfunkcji śródbłonka naczyniowego zarówno w obszarze narządu metastatycznego tj. płuca (praca Smeda M et al., *Breast Cancer Res*; Smeda M et al., *Frontiers in Molecular Biosciences*) jak i w obszarze naczyń krążenia systemowego tj. w aorcie (praca Smeda M et al., *Am J Cancer Res*). Podawanie związków o działaniu przeciwzakrzepowym/przeciwpłytkowym tj. aspiryna i dabigatran w trakcie choroby nowotworowej i przerzutowania nie tylko nie ograniczyło przerzutowania, ale zwiększyło stan zapalny i zmniejszyło produkcję NO w płucach (praca Smeda M et al., *PLoS One*) oraz zwiększyło przepuszczalność śródbłonka płuc (praca Smeda M et al., *Frontiers in Pharmacology*). Negatywny wpływ aspiryny i dabigatranu na progresję raka piersi i funkcję śródbłonka naczyniowego był związany ze zmniejszoną aktywacją płytek krwi, gdyż zastosowana dawka aspiryny zmniejszyła generację tromboksanu TXA₂ (praca Smeda M et al., *PLoS One*), a zastosowana dawka dabigatranu zmniejszyła reaktywność płytek krwi (praca Smeda M et al., *Frontiers in Pharmacology*). Mogło to spowodować zmniejszenie ochrony śródbłonka naczyniowego w trakcie progresji choroby nowotworowej, za którą są odpowiedzialne mechanizmy zależne of płytek krwi określane mianem *inflammation-associated hemostasis*. Wyniki przedstawionych prac eksperymentalnych stanowią istotne źródło informacji na temat

rozwoju dysfunkcji śródbłonka naczyniowego oraz wpływu terapii przeciwwazkrzepowej/przeciwpłytkowej na integralność śródbłonka naczyniowego w przebiegu choroby nowotworowej i przerzutowania komórek nowotworowych, co może mieć istotne znaczenie kliniczne (praca Smeda M et al., Biochem. Pharmacol).

II. Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej

Przedstawione wyniki pięciu prac eksperymentalnych składających się na osiągnięcie naukowe dotyczą kompleksowego scharakteryzowania rozwoju dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w toku progresji choroby nowotworowej w mysim modelu raka piersi na przykładzie płuc (śródbłonek w narządzie metastatycznym) i na przykładzie aorty (śródbłonek krążenia systemowego). Ponadto zbadany został także wpływ związków o charakterze przeciwwazkrzepowym/przeciwpłytkowym tj. aspiryna i dabigatran na progresję choroby nowotworowej i/lub funkcję śródbłonka naczyniowego w toku progresji raka piersi. Wartość naukową opublikowanych prac w kontekście obecnego stanu wiedzy przedyskutowano w pracy przeglądowej. Biorąc pod uwagę fakt, że zdrowy śródbłonek naczyniowy stanowi nieprzekraczalną barierę dla przerzutujących komórek nowotworowych, największą wartość naukową ma odkrycie, że związki o działaniu przeciwwazkrzepowym/przeciwpłytkowym w trakcie przebiegu choroby nowotworowej i przerzutowania mogą działać niekorzystnie na śródbłonek naczyniowy. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza w kontekście zaskakujących wyników badań klinicznych, w których stwierdzono większą śmiertelność z powodu chorób nowotworowych u pacjentów przyjmujących długotrwale leki o działaniu przeciwwazkrzepowym/przeciwpłytkowym. Na podstawie otrzymanych przez Habilitantkę wyników, zwiększoną śmiertelność z powodu chorób nowotworowych wykrytą u pacjentów przyjmujących długotrwale terapię przeciwwazkrzepową/przeciwpłytkową w trakcie badań klinicznych można tłumaczyć osłabieniem bariery śródbłonkowej.

3. Ocena aktywności naukowej

Na podstawie analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa Habilitantki w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dorobek naukowy obejmuje 21 pełnotekstowych (21 w czasopismach posiadających „impact factor”) publikacji naukowych (wliczając cykl 6 prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe). Sumaryczny IF wynosi 88,381 (IF uzyskany po doktoracie wynosi 77,327). Cykl habilitacyjny obejmuje 6 publikacji (w tym w 6 pracach jest pierwszym autorem). Sumaryczny IF prac cyklu habilitacyjnego, w którym jest pierwszym autorem wynosi 30,873 i 515 punktów MEiN, liczba publikacji w czasopismach należących do Q1 (wg JCR) wynosi 4, liczba publikacji w czasopismach należących do Q2 (wg JCR) wynosi 2, w tym górny 40 percentyl Q2 (wg JCR) wynosi 2, pozostałe z Q2: 0.

Podział dorobku naukowego dr n. biol. Marty Smędy na poszczególne kategorie publikacji przedstawia się następująco:

- I. Publikacje oryginalne w czasopismach z „impact factor” – 21
- II. Publikacje oryginalne w czasopismach bez „impact factor” – 0
- III. Opisy przypadków – 0
- IV. Prace poglądowe w czasopismach z „impact factor” – 0
- V. Prace poglądowe w czasopismach bez „impact factor” – 0
- VI. Rozdziały w monografiach i podręcznikach – 0
- VII. Prace popularnonaukowe i inne - 0
- VIII. Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism – 0
- IX. Publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych - 0

Sumaryczny *Impact Factor* (IF) według listy Journal Citation Reports publikacji pełnotekstowych autorstwa/współautorstwa dr n. med. Marty Smędy prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych wynosi 11,054 (8,381 w czasopismach z Q1 wg JCR), natomiast po uzyskaniu stopnia doktora jest równy 77,327 (55,688 w czasopismach z Q1 wg JCR). Łączna liczba cytowań publikacji autorstwa/współautorstwa dr n. biol. Marty Smędy według bazy *Web of Science Core Collection* jest równa 283, w tym bez autocytań - 243, indeks Hirscha wynosi 11.

Kandydatka spełnia wymóg dotyczący liczby publikacji: 18 prac oryginalnych poza osiągnięciem naukowym opublikowanych po doktoracie w czasopismach z listy MEiN (w tym 6 jako główny autor).

Osiągnięcia w pracy badawczej przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Doświadczenia związane z realizacją pracy magisterskiej dotyczyły wpływu organicznych pochodnych cyny na komunikację międzykomórkową przez złącza szczelinowe embrionalnych komórek ludzkiej nerki, oraz wpływu cytoplazmatycznej izoformy reduktazy tioredoksyny (TrxR1) na przebieg tego procesu.

Doświadczenia będące podstawą przygotowania rozprawy doktorskiej Habilitantka wykonywała w ramach studiów doktoranckich w Pracowni Bioenergetyki i Błon Biologicznych, będącej częścią Zakładu Biochemii w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego. Badania były prowadzone z wykorzystaniem komórkowego modelu

choroby mitochondrialnej. Przeprowadzone eksperymenty zaowocowały opublikowaniem 3 pierwszoautorskich prac dotyczących wpływu selenu jako pierwiastka o właściwościach antyoksydacyjnych na poziom reaktywnych form tlenu i ekspresję oraz aktywność enzymów antyoksydacyjnych posiadających w centrum aktywnym ten pierwiastek, biogenezę mitochondriów oraz pozostałe parametry mitochondrialne. Uzyskane wyniki stanowiły także podstawę do opublikowania pracy przeglądowej. Łącznie w tym okresie powstały 4 publikacje z pierwszym autorstwem Habilitantki.

Osiągnięcia w pracy badawczej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Po zakończeniu realizacji pracy doktorskiej Habilitantka kontynuowała współpracę z Pracownią Bioenergetyki i Błon Biologicznych w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego. Współpraca ta zaowocowała opublikowaniem pierwszoautorskiej pracy dotyczącej wpływu selenu na zależny od kinazy ATM system naprawy uszkodzeń DNA.

W ramach współpracy z Akademią Wychowania Fizycznego im. B. Czecha w Krakowie oraz Uniwersytetem Medycznym w Łodzi i Białymstoku, Instytutem Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN w Krakowie, Uniwersytetem Rolniczym w Krakowie, Pracownią Metabolizmu Komórki Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego i Uniwersytetem Paris-Sud we Francji Habilitantka uczestniczyła w eksperymentach dotyczących badania wydolności wysiłkowej oraz badania wpływu treningu i farmakologii na wydolność wysiłkową w mysich modelach dysfunkcji śródbłonna. Badania były prowadzone w ramach realizacji projektu STRATEGMED, NCBiR, 1/233226/11/NCBR/2015, w którym Habilitantka była wykonawcą. Doświadczenia były przeprowadzone na mysich modelach dysfunkcji śródbłonna naczyniowego *in vivo*, obejmujących zarówno farmakologicznie indukowany niedobór tlenu azotu poprzez zahamowanie aktywności syntazy tlenu azotu (NOS) jak i genetyczne modele miażdżycy, niedoboru IL-6, cukrzycy oraz dysfunkcji śródbłonna spowodowanej intensywnym wysiłkiem fizycznym. Rezultatem tych badań było opublikowanie 7 prac eksperymentalnych, w tym 4 prac o charakterze pierwszoautorskim oraz 3 prac, w których Habilitantka jest współautorem.

W ramach współpracy z Zespołem Obrazowania Ramanowskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego Habilitantka uczestniczyła w eksperymentach dotyczących możliwości zastosowania technik obrazowania ramanowskiego do detekcji przerzutów w obszarze płuc, a także obrazowania zmian w składzie i strukturze białek, lipidów i kwasów nukleinowych w tkance płucnej i osoczu uzyskanym od zwierząt we wczesnym i późnym stadium raka piersi. Doświadczenia te zaowocowały powstaniem 7 publikacji naukowych, których habilitantka jest współautorem.

Z kolei w ramach współpracy naukowej z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym i Wydziałem Farmaceutycznym CM UJ habilitantka uczestniczyła w eksperymentach wymagających ekspertyzy z zakresu wydolności wysiłkowej zwierząt oraz progresji raka

piersi w modelach mysich. W ramach tej współpracy powstały dwie prace eksperymentalne, których Habilitantka jest współautorem. Ponadto, Habilitantka jest także współautorem rozdziału w pozycji naukowej *Prognostic and Therapeutic Applications of RKIP in Cancer* (I edycja, Elsevier) oraz komentarza w *Cardiovasc Res.* 2020.

W trakcie pracy naukowej Habilitantka była zaangażowana zarówno jako wykonawca, jak i kierownik w realizację kilku projektów naukowych, co zaowocowało uzyskaniem wyników będących podstawą publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

- STRATEGMED (akronim: METENDOPHA), NCBiR, 1/233226/11/NCBR/2015; wykonawca projektu (projekt zrealizowany);
- MINIATURA, NCN, 2017/01/X/NZ5/01808; kierownik projektu (projekt zrealizowany);
- MINIGRANT w ramach POB Bios, B.1.11.2020; kierownik projekt (projekt zrealizowany);
- OPUS21, NCN, 2021/41/B/NZ5/02374; kierownik projektu (projekt w trakcie realizacji).

Wyniki zawarte w publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe zostały uzyskane w ramach koordynowanych przez Habilitantkę eksperymentów *in vivo* i *in vitro*, w których uczestniczyli również inni pracownicy naukowci JCET - wyszczególnieni jako współautorzy powstałych publikacji.

Informacja o odbytych stażach w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru

1. Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego w Warszawie, Pracownia Metabolizmu Komórki (10-21.12.2012r. i 04-15.03.2013r.) - analizy Western blot;
2. U-769, INSERM, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, Francja (07-18.01.2013r.) - pomiary aktywności wybranych enzymów oraz analizy RT-PCR wybranych białek.

4. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej, popularyzatorskiej oraz edukacyjnej w dziedzinie nauk medycznych

Habilitantka aktualnie jest promotorem pomocniczym dwóch prac doktorskich realizowanych w ramach studiów doktoranckich w szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UJ. Jako osiągnięcia organizacyjne wymienia: pełnienie funkcji kierownika Pracowni Farmakologii Doświadczalnej Śródbłonna w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET) w Krakowie – od października 2018 r., członkostwo w Zespole Doradczym ds. Dobrostanu Zwierząt w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET) w Krakowie – od listopada 2018r., członkostwo w Komisji Dyscyplinarnej dla Nauczycieli Akademickich UJ - od

sierpnia 2020r. oraz członkostwo w Komisji Rekrutacyjnej do Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego - kadencja w 2022 r.

Habilitantka od 2018r. jest członkiem North American Vascular Biology Organization (NAVBO), zaś w latach 2008-2011 była członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (PTBioch).

Habilitantka recenzowała prace naukowe w czasopismach: *Cancer*, *Oncotarget*, *Nutrients*, *International Journal of Molecular Sciences* i *Antioxidants*.

W ramach współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym udzielała konsultacji firmie Selvita w zakresie analiz Western blot.

W dorobku Habilitantki znajdują się liczne prezentacje plakatowe i wystąpienia ustne zarówno na krajowych jak i międzynarodowych konferencjach oraz zjazdach naukowych.

Działalność naukowa Habilitantki została doceniona przez międzynarodowe środowiska naukowe: nagroda za prezentację posterową na konferencji "Mitochondrial Physiology The Many Functions of the Organism in our Cells", Obergurgl, Tyrol, Austria (2010 r.); *Travel Award* przyznana przez IBRO (International Brain Research Organization) na uczestnictwo w Konferencji "9th International Conference on Brain Energy Metabolism", Węgry (2010 r.) oraz *FEBS Youth Travel Grant* umożliwiający uczestnictwo w kursie organizowanym przez FEBS nr ALC09-006: "Mechanisms and Consequences of Free Radical-Mediated Oxidative Protein Modifications", Antalia, Turcja (2009 r.).

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W podsumowaniu stwierdzam, iż aktywność naukowa, praca organizacyjna i oceniany dorobek pod względem formalnym odpowiada podstawowym wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

W mojej opinii przedstawione osiągnięcie naukowe pod względem merytorycznym oceniam bardzo wysoko, a osobisty udział w nim Habilitantki – jako niezwykle znaczący w odniesieniu do postępowania awansowego. Wiele prac, będących dorobkiem naukowym Habilitantki jest wynikiem ścisłej współpracy z licznymi ośrodkami naukowymi, zarówno w kraju, jak i za granicą.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski

Szczecin, 2 czerwca 2023r.