

VIDI'

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	20-06-2023
L. dz. RN-BM/	1020

Warszawa, 2023-06-06

Ocena

dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego pt.: „Indukcja angiogenezy w leczeniu krytycznego
niedokrwienia kończyny dolnej – terapia genowa.”

dra n. med. Piotra Barcia

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Opinię sporządziłem na podstawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (na podstawie Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce - Dz.U. z 2021 r. poz.478 z późn.zm.- oraz przesłanej dokumentacji z postępowania habilitacyjnego dr n. med. Piotra Barcia.

I. DANE O KANDYDACIE I PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. med. Piotr Barć uzyskał dyplom lekarza w 1990 roku po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 2000 roku przed Radą Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu obronił rozprawę doktorską pt: „Losy chorych po wszczepieniu protezy naczyniowej aortalnodwuudowej” uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych. Promotorem pracy doktorskiej był Pan prof. dr hab. med. Andrzej T. Dorobisz.

W 1997 roku uzyskał specjalizację z chirurgii ogólnej, w 2003 roku z chirurgii naczyniowej a w 2004 roku w dziedzinie transplantologii klinicznej. W 2001 roku ukończył dwuletnie studia podyplomowe w zakresie orzecznictwa.

Droga zawodowa dr n. med. Piotra Barcia była związana z klinikami chirurgii ogólnej i chirurgii naczyniowej Akademii Medycznej we Wrocławiu a następnie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W latach 1993-1996 był asystentem w III Katedrze i Klinice Chirurgii. W latach 1996-2000 asystentem a w latach 2000-2012 adiunktem w Katedrze i Klinice Chirurgii Naczyniowej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2012 do 2022 roku pełnił obowiązki asystenta w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu a w latach 2019-2021 adiunkta w Katedrze i Klinice Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

II. DOROBIEK NAUKOWY

Na dorobek naukowy dr n. med. Piotr Barcia składa się 78 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach polskich i zagranicznych o sumarycznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor) wynoszącym 32,191 i punktacji KBN i MNiSW 900. Wśród tych publikacji znajduje się 45 prac oryginalnych, w tym 16 posiadających współczynnik oddziaływania (29,575), 22 prace poglądowe, 5 opisów przypadków, 5 artykułów pełnotekstowych w suplementach czasopism oraz 1 list

naukowy do redakcji. Po wyłączeniu punktacji cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe (IF 15,738) współczynnik oddziaływania dla prac oryginalnych wynosi 12,239. Według bazy Web of Science liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 188, a Indeks Hirscha 6. Ponadto habilitant jest autorem 8 rozdziałów w monografiach naukowych oraz autorem lub współautorem 48 doniesień wygłoszonych na zagranicznych i krajowych konferencjach naukowych.

III. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedstawioną do oceny rozprawę habilitacyjną stanowi cykl pięciu tematycznie powiązanych prac naukowych poświęconych problematyce leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn poprzez pobudzanie angiogenezy przy zastosowaniu terapii genowej oraz własnopochodnych komórek macierzystych. Osiągnięcie naukowe nosi tytuł: „Indukcja angiogenezy w leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyny dolnej - terapia genowa”.

Na monotematyczny cykl prac składa się 5 artykułów oryginalnych:

1. Skóra JP, Antkiewicz M, Kupczyńska D, Kulikowska K, Strzelec B, Janczak D, Barć P: Local intramuscular administration of ANG1 and VEGF genes using plasmid vectors mobilizes CD34+ cells to peripheral tissues and promotes angiogenesis in an animal model. *Biomed.Pharmacother.* 2021 Vol. 143 IF: 6,529. MNiSW/KBN: 100,00
2. Barć P, Antkiewicz M, Śliwa B, Frączkowska K, Guziński M, Dawiskiba T, Małodobra-Mazur M, Witkiewicz W, Kupczyńska D, Strzelec B, Janczak D, Skóra JP: Double VEGF/HGF gene therapy in critical limb ischemia complicated by diabetes mellitus. *J.Cardiovasc.Transl .Res.* 2021,14 (3), 409-415. IF: 4,132. MNiSW/KBN: 70,00.
3. Barć P, Antkiewicz M, Śliwa B, Baczyńska D, Witkiewicz W, Skóra JP: Treatment of critical limb ischemia by pIRES/VEGF165/HGF administration. *Ann.Vasc.Surg.* 2019,60,346-354. IF: 1,125. MNiSW/KBN: 70,00.
4. Barć P, Płonek T, Baczyńska D, Radwańska A, Witkiewicz W, Hałoń A, Kupczyńska- Markiewicz D, Stróżecki Ł, Korta K, Skóra J: A combination of VEGF165/HGF genes is more effective in blood vessels formation than ANGPT1/VEGF165 genes in an in vivo rat model. *Int.J.Clin.Exp.Med.* 2016, 9 (7), s. 12737-12744. IF: 1,069. MNiSW/KBN: 15,00
5. Baczyńska D, Michałowska D, Barć P, Skóra J, Karczewski M, Sadakierska-Chudy A.: The expression profile of angiogenic genes in critical limb ischemia popliteal arteries, *J.Physiol.Pharmacol.* 2016, 67 (3), s. 353-362. IF: 2,883. MNiSW/KBN: 25,00.

Całkowity współczynnik oddziaływania (IF) cyklu publikacji wynosi 15,738 a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) 280.

Celem monotematycznego cyklu pięciu prac składających się na osiągnięcie naukowe było poszerzenie możliwości leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych poprzez wpływ na powstawanie nowych naczyń w niedokrwionej tkance. W przedstawionym cyklu prac omówiono procesy angiogenezy, arteriogenezy i waskulogenezy zachodzące w niedokrwionych tkankach oraz możliwości ich modyfikacji za pomocą terapii genowej przy zastosowaniu plazmidów z genami kodującymi czynniki wzrostu, a także podaży komórek macierzystych uzyskanych ze szpiku własnego.

Celem pierwszej pracy była ocena stymulacji angiogenezy u szczurów po podaniu plazmidu ANG1, bicistronowego plazmidu ANG1/VEGF i pustego plazmidu. Intensywność angiogenezy była porównana między grupami. Aby ocenić stopień neoangiogenezy, oceniano proces rekrutacji komórek progenitorowych śródbłonna CD34 + po podaniu domięśniowym ANG1 i ANG1/VEGF. Wyniki badania udowodniły, że domięśniowe podanie zarówno ANG1 jak i ANG1/VEGF stymuluje lokalną angiogenezę w kończynach dolnych szczura, ale tworzenie się naczyń jest najbardziej widoczne po zastosowaniu bicistronowego plazmidu ANG1/VEGF. Wykazano również, że obie terapie są bezpieczne i nie powodują skutków ubocznych w postaci obrzęku, rozwoju nowotworu lub zaburzeń rozwojowych.

Druga praca była poświęcona ocenie bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej domięśniowego podania bicistronowego plazmidu pIRES/VEGF165/HGF u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn i cukrzycą. Zastosowany w tym badaniu schemat leczenia doprowadził do wysoce istotnej statystycznie poprawy zarówno wyników leczenia jak i jakości życia. Obserwowano wzrost stężenia VEGF w surowicy i wskaźnika kostka-ramię w okresie 90 dniowej obserwacji. Stwierdzono również istotne zmniejszenie nasilenia bólów spoczynkowych w porównaniu z grupą kontrolną oraz znaczną poprawę unaczynienia w angiografii tomografii komputerowej. Wyniki tego badania wykazały, że z zastosowaniem bicistronowego plazmidu terapia pIRES/VEGF165/HGF jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn i cukrzycą.

Głównym celem trzeciej pracy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej domięśniowo podawanego bicistronowego plazmidu (pIRES)/VEGF165/HGF u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. Dodatkowo uzyskane wyniki wykorzystano do oszacowania procesu rozwoju angiogenezy wywołanej zastosowaną terapią genową przy użyciu bicistronowego plazmidu (pIRES)/VEGF165/HGF. W okresie 3 miesięcznej obserwacji w badanej grupie chorych stwierdzono nieistotne zwiększenie średniego stężenia VEGF w osoczu, istotną poprawę wartości wskaźnika kostowo-ramiennego oraz przyspieszenie gojenia niedokrwienionych owrzodzeń w obrębie stóp. Nie obserwowano istotnych powikłań po zastosowanym leczeniu. Wyniki tego badania wykazały, że zastosowanie terapii genowej przy użyciu bicistronowego plazmidu (pIRES)/VEGF165/HGF jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych u chorych, u których wyczerpano inne możliwości leczenia.

Celem czwartej pracy było porównanie skuteczności neoangiogenezy w tylnych kończynach szczurów po zastosowaniu dwóch bicistronowych wektorów plazmidowych niosących pIRES/VEGF165/HGF i pIRES/ANGPT1/VEGF165. Wyniki tego badania wykazały, że domięśniowe podanie wektorów bicistronowych kodujących pIRES/VEGF165/HGF i pIRES/ANGPT1/VEGF165 indukowały miejscową angiogenezę i nie powodowały procesów nowotworowych w narządach wewnętrznych. Kombinacja genów VEGF165 i HGF była skuteczniejsza w procesie neowaskularyzacji niż VEGF165 i ANGPT1 oraz skuteczniejsza niż wstrzyknięcie pustego plazmidu.

Piąta publikacja była poświęcona próbie ustalenia obecności ekspresji genów czynników wzrostu w niedokrwionych tkankach (komórki śródbłonna tętnicy podkolanowej uzyskane od chorych poddanych amputacjom naczyniowym). Wyniki tego badania wykazały aktywację procesu angiogenezy wywołaną niedokrwieniem oraz stymulację genów kodujących VEGF i ANG. Obserwowano zmiany poziomu HIF-1 α , VEGF-A i mRNA FLT1 w niedokrwionych tkankach.

Wyniki zaprezentowanych badań mają istotne znaczenie naukowe i kliniczne. Przedstawiają możliwości działań proangiogennych, poczynając od oceny aktywacji i produkcji czynników wzrostu w niedokrwionych tkankach, poprzez badania na modelu zwierzęcym do zastosowania ich w terapii eksperymentalnej. W badaniach na modelu zwierzęcym udowodniono możliwość efektywnej stymulacji angiogenezy bez objawów ubocznych. Porównano także różne plazmidy mono i bicistronowe określając, które z nich mają najsilniejsze działanie proangiogenne. Wyniki badań doświadczalnych pozwoliły na zastosowanie terapii genowej u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych w ramach terapii eksperymentalnej. Stymulacja angiogenezy może przyczynić się do poprawy ukrwienia kończyny i jakości życia u chorych, u których z przyczyn anatomicznych i zaawansowania chorób tętnic nie jest możliwe leczenie chirurgiczne.

Założenia, cele, metodykę osiągnięcia naukowego oraz poszczególnych prac składających się na to osiągnięcie określono w sposób precyzyjny, logiczny i kompetentny. W ich formułowaniu autor wykazał szeroką wiedzę oraz znakomity warsztat badawczy. Uzyskane niezwykle interesujące wyniki badań i wyciągnięte na ich podstawie wnioski świadczą o naukowej dojrzałości i umiejętności syntetycznego rozumowania. W podsumowaniu recenzowanego osiągnięcia naukowego stwierdzam, że wnosi ono istotny wkład do współczesnej wiedzy medycznej i spełnia ustawowe wymogi stawiane osiągnięciu naukowemu mającemu być podstawą uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

IV. ZAINTERESOWANIA BADAWCZE

Zainteresowania badawcze dr n. med. Piotra Barcia od wielu lat koncentrowały się na wielu aspektach rozpoznawania i leczenia chorób tętnic i żył obwodowych. W obszarze chorób tętnic obwodowych kandydat prowadził badania poświęcone leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych za pomocą komórek macierzystych pozyskanych ze szpiku kostnego oraz terapii genowej z użyciem plazmidów kodujących czynniki wzrostu, terapii krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych w przebiegu cukrzycy z użyciem przęseł żylnych *in situ*, diagnostyce patologii tętnic dogłównych ze szczególnym uwzględnieniem skojarzenia badań ultrasonograficznych zewnątrz i wewnątrzczaszkowych, ocenie wyników rewaskularyzacji kończyn dolnych za pomocą implantacji protezy naczyniowej aortalno-dwuudowej, leczeniu zakażeń protez naczyniowych oraz badaniom nad etiopatogenezą tętniaków aorty. Wśród problemów chorób żył obwodowych przedmiotem zainteresowania kandydata była wczesna i szybka diagnostyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Dr med. Piotr Barć brał udział w jednym projekcie badawczym finansowanym ze środków pozauczelnianych pod nazwą „WROVASC - Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej” w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013. Kandydat był zaangażowany w realizację zadania nr 11: Terapeutyczna angiogeneza z wykorzystaniem terapii genowej i komórkowej w leczeniu chorób niedokrwienych. W ramach tego programu przygotowano ekspresyjne wektory plazmidowe kodujące geny proangiogenne, co pozwoliło na sprawdzenie ich zdolności do indukcji terapeutycznej angiogenezy oraz możliwości różnicowania komórek macierzystych. Dr med. Piotr Barć brał udział jako kierownik w realizacji 3 projektów badawczych w ramach badań własnych uczelni a jako badacz uczestniczył w realizacji 8 takich projektów.

Dr med. Piotr Barć wiele badań naukowych prowadził w ramach współpracy z innymi jednostkami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w tym z Kliniką Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Kliniką Neurologii, Kliniką Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki, Zakładem Mikrobiologii, Zakładem Radiologii, Katedrą Histologii, Zakładem Anatomii Patologicznej oraz Zakładem Medycyny Sądowej. W ramach prowadzonych badań naukowych kandydat współpracował także z Politechniką Wrocławską oraz Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu, a także Zintegrowanym Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej WROVASC.

V. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACJNA

Dr n. med. Piotr Barć prowadzi zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, wykłady) z przedmiotu chirurgia i chirurgia naczyniowa ze studentami IV i VI roku Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego i Nauk o Zdrowiu oraz English Division Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kandydat bierze także udział w szkoleniu podyplomowym jako wykładowca na kursach z zakresu chirurgii naczyniowej dla lekarzy rodzinnych i lekarzy specjalizujących się w chirurgii.

W latach 1997-2019 dr med. Piotr Barć brał udział w organizacji Polsko- Niemieckich Konferencji Towarzystw Chirurgów Naczyniowych cyklicznie organizowanych od kilkunastu lat dla umocnienia współpracy pomiędzy chirurgami naczyniowymi Polski i Niemiec. W latach 1996-2007 uczestniczył w organizacji Konferencji Polskiego Towarzystwa Flebologicznego.

Dr med. Piotr Barć jest członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej oraz Polskiego Towarzystwa Flebologicznego.

WNIOSEK KOŃCOWY

Dorobek naukowy dr n. med. Piotra Barcia wskazuje, że posiada ona umiejętność prowadzenia badań naukowych i ich przedstawiania zarówno w formie publikacji jak i prezentacji zjazdowych. Zaplanowane i przeprowadzone przez niego badania naukowe, w tym prace wybrane do rozprawy habilitacyjnej, wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy w zakresie leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych przy zastosowaniu terapii genowej pobudzającej angiogenezę. Badania te są oryginalnym i samodzielnym osiągnięciem habilitanta mającym duże znaczenie dla praktyki klinicznej. Przedstawiony cykl prac zarówno pod względem formalnym jak i merytorycznym spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym. Wyniki ocenianej rozprawy stanowią oryginalne osiągnięcie autora.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że recenzowane osiągnięcie naukowe, dotychczasowy dorobek naukowy oraz doświadczenie zawodowe i działalność dydaktyczną upoważniają dr n. med. Piotra Barcia do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

W związku z powyższym, przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n. med. Piotra Barcia do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
KLINIKI CHIRURGII OGÓLNEJ I NACZYNIOWEJ
Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA
prof. dr hab. n. med. Piotr Andruszak

Ocena
dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego pt.: „Indukcja angiogenezy w leczeniu krytycznego
niedokrwienia kończyny dolnej – terapia genowa.”
dra n. med. Piotra Barcia
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Opinię sporządziłem na podstawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (na podstawie Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce - Dz.U. z 2021 r. poz.478 z późn.zm.- oraz przesłanej dokumentacji z postępowania habilitacyjnego dr n. med. Piotra Barcia.

I. DANE O KANDYDACIE I PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. med. Piotr Barć uzyskał dyplom lekarza w 1990 roku po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 2000 roku przed Radą Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu obronił rozprawę doktorską pt: „Losy chorych po wszczepieniu protezy naczyniowej aortalnodwuudowej” uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych. Promotorem pracy doktorskiej był Pan prof. dr hab. med. Andrzej T. Dorobisz.

W 1997 roku uzyskał specjalizację z chirurgii ogólnej, w 2003 roku z chirurgii naczyniowej a w 2004 roku w dziedzinie transplantologii klinicznej. W 2001 roku ukończył dwuletnie studia podyplomowe w zakresie orzecznictwa.

Droga zawodowa dr n. med. Piotra Barcia była związana z klinikami chirurgii ogólnej i chirurgii naczyniowej Akademii Medycznej we Wrocławiu a następnie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W latach 1993-1996 był asystentem w III Katedrze i Klinice Chirurgii. W latach 1996-2000 asystentem a w latach 2000-2012 adiunktem w Katedrze i Klinice Chirurgii Naczyniowej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2012 do 2022 roku pełnił obowiązki asystenta w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu a w latach 2019-2021 adiunkta w Katedrze i Klinice Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

II. DOROBEK NAUKOWY

Na dorobek naukowy dr n. med. Piotr Barcia składa się 78 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach polskich i zagranicznych o sumarycznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor) wynoszącym 32,191 i punktacji KBN i MNiSW 900. Wśród tych publikacji znajduje się 45 prac oryginalnych, w tym 16 posiadających współczynnik oddziaływania (29,575), 22 prace poglądowe, 5 opisów przypadków, 5 artykułów pełnotekstowych w suplementach czasopism oraz 1 list

naukowy do redakcji. Po wyłączeniu punktacji cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe (IF 15,738) współczynnik oddziaływania dla prac oryginalnych wynosi 12,239. Według bazy Web of Science liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 188, a Indeks Hirscha 6. Ponadto habilitant jest autorem 8 rozdziałów w monografiach naukowych oraz autorem lub współautorem 48 doniesień wygłoszonych na zagranicznych i krajowych konferencjach naukowych.

III. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedstawioną do oceny rozprawę habilitacyjną stanowi cykl pięciu tematycznie powiązanych prac naukowych poświęconych problematyce leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn poprzez pobudzanie angiogenezy przy zastosowaniu terapii genowej oraz własnopochodnych komórek macierzystych. Osiągnięcie naukowe nosi tytuł: „Indukcja angiogenezy w leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyny dolnej - terapia genowa”.

Na monotematyczny cykl prac składa się 5 artykułów oryginalnych:

1. Skóra JP, Antkiewicz M, Kupczyńska D, Kulikowska K, Strzelec B, Janczak D, Barć P: Local intramuscular administration of ANG1 and VEGF genes using plasmid vectors mobilizes CD34+ cells to peripheral tissues and promotes angiogenesis in an animal model. *Biomed.Pharmacother.* 2021 Vol. 143 IF: 6,529. MNiSW/KBN: 100,00
2. Barć P, Antkiewicz M, Śliwa B, Frączkowska K, Guziński M, Dawiskiba T, Małodobra-Mazur M, Witkiewicz W, Kupczyńska D, Strzelec B, Janczak D, Skóra JP: Double VEGF/HGF gene therapy in critical limb ischemia complicated by diabetes mellitus. *J.Cardiovasc.Transl .Res.* 2021,14 (3), 409-415. IF: 4,132. MNiSW/KBN: 70,00.
3. Barć P, Antkiewicz M, Śliwa B, Baczyńska D, Witkiewicz W, Skóra JP: Treatment of critical limb ischemia by pIRES/VEGF165/HGF administration. *Ann.Vasc.Surg.* 2019,60,346-354. IF: 1,125. MNiSW/KBN: 70,00.
4. Barć P, Płonek T, Baczyńska D, Radwańska A, Witkiewicz W, Hałoń A, Kupczyńska- Markiewicz D, Stróżecki Ł, Korta K, Skóra J: A combination of VEGF165/HGF genes is more effective in blood vessels formation than ANGPT1/VEGF165 genes in an in vivo rat model. *Int.J.Clin.Exp.Med.* 2016, 9 (7), s. 12737-12744. IF: 1,069. MNiSW/KBN: 15,00
5. Baczyńska D, Michałowska D, Barć P, Skóra J, Karczewski M, Sadakierska-Chudy A.: The expression profile of angiogenic genes in critical limb ischemia popliteal arteries, *J.Physiol.Pharmacol.* 2016, 67 (3), s. 353-362. IF: 2,883. MNiSW/KBN: 25,00.

Całkowity współczynnik oddziaływania (IF) cyklu publikacji wynosi 15,738 a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) 280.

Celem monotematycznego cyklu pięciu prac składających się na osiągnięcie naukowe było poszerzenie możliwości leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych poprzez wpływ na powstawanie nowych naczyń w niedokrwionej tkance. W przedstawionym cyklu prac omówiono procesy angiogenezy, arteriogenezy i waskulogenezy zachodzące w niedokrwionych tkankach oraz możliwości ich modyfikacji za pomocą terapii genowej przy zastosowaniu plazmidów z genami kodującymi czynniki wzrostu, a także podaży komórek macierzystych uzyskanych ze szpiku własnego.

Celem pierwszej pracy była ocena stymulacji angiogenezy u szczurów po podaniu plazmidu ANG1, bicistronowego plazmidu ANG1/VEGF i pustego plazmidu. Intensywność angiogenezy była porównana między grupami. Aby ocenić stopień neoangiogenezy, oceniano proces rekrutacji komórek progenitorowych śródbłonna CD34 + po podaniu domięśniowym ANG1 i ANG1/VEGF. Wyniki badania udowodniły, że domięśniowe podanie zarówno ANG1 jak i ANG1/VEGF stymuluje lokalną angiogenezę w kończynach dolnych szczura, ale tworzenie się naczyń jest najbardziej widoczne po zastosowaniu bicistronowego plazmidu ANG1/VEGF. Wykazano również, że obie terapie są bezpieczne i nie powodują skutków ubocznych w postaci obrzęku, rozwoju nowotworu lub zaburzeń rozwojowych.

Druga praca była poświęcona ocenie bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej domięśniowego podania bicistronowego plazmidu pIRES/VEGF165/HGF u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn i cukrzycą. Zastosowany w tym badaniu schemat leczenia doprowadził do wysoce istotnej statystycznie poprawy zarówno wyników leczenia jak i jakości życia. Obserwowano wzrost stężenia VEGF w surowicy i wskaźnika kostka-ramię w okresie 90 dniowej obserwacji. Stwierdzono również istotne zmniejszenie nasilenia bólów spoczynkowych w porównaniu z grupą kontrolną oraz znaczną poprawę unaczynienia w angiografii tomografii komputerowej. Wyniki tego badania wykazały, że z zastosowaniem bicistronowego plazmidu terapia pIRES/VEGF165/HGF jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn i cukrzycą.

Głównym celem trzeciej pracy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej domięśniowo podawanego bicistronowego plazmidu (pIRES)/VEGF165/HGF u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. Dodatkowo uzyskane wyniki wykorzystano do oszacowania procesu rozwoju angiogenezy wywołanej zastosowaną terapią genową przy użyciu bicistronowego plazmidu (pIRES)/VEGF165/HGF. W okresie 3 miesięcznej obserwacji w badanej grupie chorych stwierdzono nieistotne zwiększenie średniego stężenia VEGF w osoczu, istotną poprawę wartości wskaźnika kostowo-ramiennego oraz przyspieszenie gojenia niedokrwienionych owrzodzeń w obrębie stóp. Nie obserwowano istotnych powikłań po zastosowanym leczeniu. Wyniki tego badania wykazały, że zastosowanie terapii genowej przy użyciu bicistronowego plazmidu (pIRES)/VEGF165/HGF jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych u chorych, u których wyczerpano inne możliwości leczenia.

Celem czwartej pracy było porównanie skuteczności neoangiogenezy w tylnych kończynach szczurów po zastosowaniu dwóch bicistronowych wektorów plazmidowych niosących pIRES/VEGF165/HGF i pIRES/ANGPT1/VEGF165. Wyniki tego badania wykazały, że domięśniowe podanie wektorów bicistronowych kodujących pIRES/VEGF165/HGF i pIRES/ANGPT1/VEGF165 indukowały miejscową angiogenezę i nie powodowały procesów nowotworowych w narządach wewnętrznych. Kombinacja genów VEGF165 i HGF była skuteczniejsza w procesie neowaskularyzacji niż VEGF165 i ANGPT1 oraz skuteczniejsza niż wstrzyknięcie pustego plazmidu.

Piąta publikacja była poświęcona próbie ustalenia obecności ekspresji genów czynników wzrostu w niedokrwionych tkankach (komórki śródbłonna tętnicy podkolanowej uzyskane od chorych poddanych amputacjom naczyniowym). Wyniki tego badania wykazały aktywację procesu angiogenezy wywołaną niedokrwieniem oraz stymulację genów kodujących VEGF i ANG. Obserwowano zmiany poziomu HIF-1 α , VEGF-A i mRNA FLT1 w niedokrwionych tkankach.

Wyniki zaprezentowanych badań mają istotne znaczenie naukowe i kliniczne. Przedstawiają możliwości działań proangiogennych, poczynając od oceny aktywacji i produkcji czynników wzrostu w niedokrwionych tkankach, poprzez badania na modelu zwierzęcym do zastosowania ich w terapii eksperymentalnej. W badaniach na modelu zwierzęcym udowodniono możliwość efektywnej stymulacji angiogenezy bez objawów ubocznych. Porównano także różne plazmidy mono i bicistronowe określając, które z nich mają najsilniejsze działanie proangiogenne. Wyniki badań doświadczalnych pozwoliły na zastosowanie terapii genowej u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych w ramach terapii eksperymentalnej. Stymulacja angiogenezy może przyczynić się do poprawy ukrwienia kończyny i jakości życia u chorych, u których z przyczyn anatomicznych i zaawansowania chorób tętnic nie jest możliwe leczenie chirurgiczne.

Założenia, cele, metodykę osiągnięcia naukowego oraz poszczególnych prac składających się na to osiągnięcie określono w sposób precyzyjny, logiczny i kompetentny. W ich formułowaniu autor wykazał szeroką wiedzę oraz znakomity warsztat badawczy. Uzyskane niezwykle interesujące wyniki badań i wyciągnięte na ich podstawie wnioski świadczą o naukowej dojrzałości i umiejętności syntetycznego rozumowania. W podsumowaniu recenzowanego osiągnięcia naukowego stwierdzam, że wnosi ono istotny wkład do współczesnej wiedzy medycznej i spełnia ustawowe wymogi stawiane osiągnięciu naukowemu mającemu być podstawą uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

IV. ZAINTERESOWANIA BADAWCZE

Zainteresowania badawcze dr n. med. Piotra Barcia od wielu lat koncentrowały się na wielu aspektach rozpoznawania i leczenia chorób tętnic i żył obwodowych. W obszarze chorób tętnic obwodowych kandydat prowadził badania poświęcone leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych za pomocą komórek macierzystych pozyskanych ze szpiku kostnego oraz terapii genowej z użyciem plazmidów kodujących czynniki wzrostu, terapii krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych w przebiegu cukrzycy z użyciem przeszczepów żylnych *in situ*, diagnostyce patologii tętnic dogłównych ze szczególnym uwzględnieniem skojarzenia badań ultrasonograficznych zewnątrz i wewnątrzczaszkowych, ocenie wyników rewaskularyzacji kończyn dolnych za pomocą implantacji protezy naczyniowej aortalno-dwuudowej, leczeniu zakażeń protez naczyniowych oraz badaniom nad etiopatogenezą tętniaków aorty. Wśród problemów chorób żył obwodowych przedmiotem zainteresowania kandydata była wczesna i szybka diagnostyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Dr med. Piotr Barć brał udział w jednym projekcie badawczym finansowanym ze środków pozauczelnianych pod nazwą „WROVASC - Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej” w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013. Kandydat był zaangażowany w realizację zadania nr 11: Terapeutyczna angiogeneza z wykorzystaniem terapii genowej i komórkowej w leczeniu chorób niedokrwienych. W ramach tego programu przygotowano ekspresyjne wektory plazmidowe kodujące geny proangiogenne, co pozwoliło na sprawdzenie ich zdolności do indukcji terapeutycznej angiogenezy oraz możliwości różnicowania komórek macierzystych. Dr med. Piotr Barć brał udział jako kierownik w realizacji 3 projektów badawczych w ramach badań własnych uczelni a jako badacz uczestniczył w realizacji 8 takich projektów.

Dr med. Piotr Barć wiele badań naukowych prowadził w ramach współpracy z innymi jednostkami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w tym z Kliniką Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Kliniką Neurologii, Kliniką Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki, Zakładem Mikrobiologii, Zakładem Radiologii, Katedrą Histologii, Zakładem Anatomii Patologicznej oraz Zakładem Medycyny Sądowej. W ramach prowadzonych badań naukowych kandydat współpracował także z Politechniką Wrocławską oraz Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu, a także Zintegrowanym Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej WROVASC.

V. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACJNA

Dr n. med. Piotr Barć prowadzi zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, wykłady) z przedmiotu chirurgia i chirurgia naczyniowa ze studentami IV i VI roku Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego i Nauk o Zdrowiu oraz English Division Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kandydat bierze także udział w szkoleniu podyplomowym jako wykładowca na kursach z zakresu chirurgii naczyniowej dla lekarzy rodzinnych i lekarzy specjalizujących się w chirurgii.

W latach 1997-2019 dr med. Piotr Barć brał udział w organizacji Polsko- Niemieckich Konferencji Towarzystw Chirurgów Naczyniowych cyklicznie organizowanych od kilkunastu lat dla umocnienia współpracy pomiędzy chirurgami naczyniowymi Polski i Niemiec. W latach 1996-2007 uczestniczył w organizacji Konferencji Polskiego Towarzystwa Flebologicznego.

Dr med. Piotr Barć jest członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej oraz Polskiego Towarzystwa Flebologicznego.

WNIOSEK KOŃCOWY

Dorobek naukowy dr n. med. Piotra Barcia wskazuje, że posiada ona umiejętność prowadzenia badań naukowych i ich przedstawiania zarówno w formie publikacji jak i prezentacji zjazdowych. Zaplanowane i przeprowadzone przez niego badania naukowe, w tym prace wybrane do rozprawy habilitacyjnej, wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy w zakresie leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych przy zastosowaniu terapii genowej pobudzającej angiogenezę. Badania te są oryginalnym i samodzielnym osiągnięciem habilitanta mającym duże znaczenie dla praktyki klinicznej. Przedstawiony cykl prac zarówno pod względem formalnym jak i merytorycznym spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym. Wyniki ocenianej rozprawy stanowią oryginalne osiągnięcie autora.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że recenzowane osiągnięcie naukowe, dotychczasowy dorobek naukowy oraz doświadczenie zawodowe i działalność dydaktyczną upoważniają dr n. med. Piotra Barcia do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

W związku z powyższym, przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n. med. Piotra Barcia do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
KLINIKI CHIRURGII OGÓLNEJ I NACZYNIOWEJ
Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA

prof. dr hab. n. med. Piotr Andziak