

Prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka  
Klinika Kardiologii Interwencyjnej  
Instytut Kardiologii  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum  
w Krakowie

### **Ocena**

**dorobku naukowego i dydaktycznego dr n. med. Magdaleny Wawrzyńskiej  
z Zakładu Ratownictwa Medycznego  
Wydziału Nauk o Zdrowiu  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
w związku z wnioskiem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.**

Dr n. med. Magdalena Wawrzyńska ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu w 2000 roku. Tytuł doktora nauk medycznych uzyskała na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu po obronieniu pracy p.t.: „Zastosowanie promieniowania laserowego w połączeniu z fotouczulaczami jako metoda wykrywania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych” w 2011 roku pod opieką promotorską dr hab. n. med. Haliny Nowosad, prof. nadzw. UMed. Tytuł specjalisty chorób wewnętrznych uzyskała w 2007 roku i specjalisty z kardiologii w 2012 roku. Dr Wawrzyńska zatrudniona jest obecnie w Pracowni Hemodynamiki Oddziału Kardiologii, ZOZ Kłodzko, jako samodzielny operator oraz jako adiunkt w Zakładzie Ratownictwa Medycznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dr n. med. Magdalena Wawrzyńska jest odpowiedzialna za funkcjonowanie Pracowni Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnych Technologii Zakładu Ratownictwa Medycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Współpracuje ze środowiskiem akademickim oraz partnerami przemysłowymi. Uczestniczy w tworzeniu konsorcjów naukowych z innymi jednostkami akademickimi i badawczymi. Realizuje projekty badawcze finansowane ze źródeł krajowych, jak i przez Komisję

Europejską. Wynikiem tej współpracy są publikacje w czasopismach międzynarodowych, uzyskane patenty i zgłoszenia patentowe oraz nagrody międzynarodowe i krajowe za uzyskane rozwiązania.

### **Ocena dorobku naukowego**

Dr n. med. Magdalena Wawrzyńska w pracy naukowej skupia się nad badaniami wdrożeniowymi nowych rozwiązań technologicznych wykorzystywanych w inwazyjnym leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Ważnym tematem Jej badań są mechanizmy uszkodzenia komórek mięśnia sercowego w następstwie niedokrwienia i reperfuzyj. Autorka uczestniczyła w pracach Zespołu, który przeprowadził serię badań nad mechanizmami molekularnymi oraz możliwościami ich modyfikacji farmakologicznej. W wyniku tych badań wykazano że wewnątrzkomórkowe zahamowanie metaloproteiny macierzy w kardiomiocytach poprawiło kurczliwość kardiomiocytów w warunkach niedotlenienia. W kolejnym badaniu z tej serii udowodniono, że równoczesne podawanie nioselektywnego inhibitora syntazy tlenku azotu oraz inhibitora selektywnego (1400 W) w stężeniach podprogowych synergistycznie wzmacnia ochronę kardiomiocytów. W efekcie zaproponowano nową strategię farmakologiczną, która może być stosowana w celu zapobiegania poreperfuzyjnej dysfunkcji skurczu mięśnia sercowego; jednoczesne podawanie progowych stężeń inhibitorów różnych szlaków metabolicznych indukowanej ischemią i reperfuzyją dysfunkcji skurczowej serca może mieć efekt ochronny. Autorka wraz z zespołem zbadała efekty komórkowe zastosowania niskoenergetycznego pola magnetycznego. Zaobserwowano zwiększenie aktywności metabolicznej komórek i zmniejszenie strefy poischemicznego i poreperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia serca i poprawę parametrów funkcji kurczliwej. Należy zaznaczyć, że te korzystne efekty zanotowane w badaniu na modelu zwierzęcym zostały potwierdzone w kolejnym badaniu przeprowadzonym na ludzkich kardiomiocytach, komórkach śródbłonna i fibroblastach sercowo-naczyniowych. Metoda może więc okazać się użyteczna w zastosowaniach klinicznych, dla protekcji niedokrwionego mięśnia serca.

Innym obszarem dociekań naukowych są zagadnienia dotyczące obrazowania blaszki miażdżycowej w skojarzeniu z badaniami czynnościowymi w celu charakterystyki zwężeń pośrednich tętnic wieńcowych w odniesieniu do ich morfologii. Autorzy bada-

nia potwierdzili, że zmiany czynnościowo -ujemne mogą w obrazowaniu IVUS, OCT i NIRS posiadać morfologiczne cechy niestabilnej blaszki miażdżycowej.

Kandydatka interesowała się również zastosowaniami nanocząsteczek w medycynie. W dwóch opublikowanych pracach charakteryzuje aktywność antybakteryjną tytanu domieszkowanego cząsteczkami srebra. Obserwacją o możliwym znaczeniu praktycznym jest, że domieszkowanie amorficznego tytanu za pomocą Ag daje efekt anty-MRSA. Informacje pochodzące z tych badań mogą być użyteczne w walce z zakażeniami szpitalnymi wywołanymi przez bakteryjne szczepy wielolekooporne, które są dużym wyzwaniem dla współczesnego szpitalnictwa.

Inną ciekawą pracą z tej grupy tematycznej jest ocena przepuszczalności naczyń krwionośnych dla podanych dowieńcowo nanocząsteczek krzemionkowych. Nie stwierdzono uszkodzenia ścian naczyń wieńcowych, ani obecności nanocząsteczek poza układem naczyniowym, co daje możliwość wykorzystania tych nanocząstek jako potencjalnego nośnika leków.

Podsumowując ocenę dorobku należy podkreślić, że zakres zainteresowań naukowych Kandydatki jest szeroki, cechuje się różnorodnością i interdyscyplinarnym podejściem do opracowywanych tematów badawczych. Pracując w wielodyscyplinarnych zespołach stosuje zróżnicowany i nowoczesny warsztat metodyczny. Prowadzi badania laboratoryjne na poziomie molekularnym „in vitro”. Natomiast badania nad technologią nowych stentów naczyniowych przeprowadza w warunkach „in vivo” na modelu świni i na zmodyfikowanym modelu króliczym. W dorobku znajdujemy także ciekawe doniesienia pochodzące z badań morfologicznych i czynnościowych przeprowadzone na modelu ludzkim. Wymiernym efektem stosowania nowoczesnych metod badawczych wysokiej jakości i wiarygodności publikowanych wyników są uzyskane patenty, liczne nagrody na międzynarodowych targach wynalazczości. Kandydatka aktualnie uczestniczy w dwóch międzynarodowych i trzech krajowych grantach naukowych.

Dr n. med. Magdalena Wawrzyńska opublikowała łącznie 31 prac pełnotekstowych w tym 16 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych w czasopismach impaktowanych. Jest autorką 8 rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych i 3 rozdziałów w czasopismach krajowych. Łączna punktacja wynosi: IF= 40,575 oraz

KBN/MNiSW = 456,0 pkt, a indeks Hirscha = 5. W ocenie dorobku należy podkreślić jeszcze dwa uzyskane patenty oraz trzy zgłoszenia patentowe.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Autorka przedstawiła do oceny jednotematyczny cykl publikacji zatytułowany: „Funkcjonalizacja powierzchni stentów wewnątrznacyniowych jako metoda zapobiegania powikłaniom zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej”. Cykl ten zawiera artykuły omawiające zastosowanie nowoczesnych technologii dla modyfikacji powierzchni stentów wewnątrznacyniowych stosowanych w zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Pomimo sukcesu jakim było wprowadzenie stentów DES do kardiologii interwencyjnej nadal borykamy się z groźnymi dla życia epizodami wczesnej lub późnej zakrzepicy w implantowanym stencie wieńcowym czy też z problemem nawrotu zwężenia. Kontynuowane są poszukiwania sposobów dalszego ograniczania tych niekorzystnych zjawisk. Skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu stentowania są podstawowymi warunkami dla wprowadzania nowych rozwiązań technologicznych do zastosowania klinicznego. Autorka uczestniczy w tym nurcie poszukiwań i zajmuje się opracowaniem optymalnej powłoki dla stentu naczyniowego. W tym celu przeprowadziła badania hemo- i biokompatybilności *in vitro* wraz z oceną oddziaływania modyfikowanych powierzchni na komórki ściany naczynia śródbłonna oraz mięśniówki gładkiej w warunkach „in vitro”. Badania „in vivo” biogodności modyfikowanych powierzchni przeprowadziła na małych zwierzętach. Natomiast oceny oddziaływania stentu o modyfikowanej powierzchni na ścianę naczynia wieńcowego również w warunkach „in vivo” na dużym modelu zwierzęcym.

W pierwszej serii badań wykazano, że powierzchnia płytki ze stopu stali 316 L pokrywana związkami tlenku tytanu wykazuje wolne ugrupowania hydroksylowe, które są niezbędne dla następnego etapu procesu modyfikacji chemicznej. Następnym etapem jest uzyskanie powierzchni pokrytej wolnymi grupami aminowymi i tiolowymi, co zostało opisane w publikacji. W kolejnym badaniu przeprowadzono kompleksową ocenę „in vivo” biokompatybilności powłoki stentu na bazie tytanu. Obejmowała ona ocenę odpowiedzi alergicznej oraz toksyczności miejscowej i systemowej. Nie potwierdzono cech odpowiedzi alergicznej, ani też toksyczności miejscowej

i systemowej. Nie stwierdzono też obecności pierwiastka tytanu w narządach zwierząt w obserwacji odległej.

Inną opisaną metodą uzyskania efektu funkcjonalizacji powierzchni stentu jest technologia pokrywania powierzchni substratu ze stali nierdzewnej 316L klasy medycznej warstwami grafenu. W badaniach biokompatybilności powłoki grafenowej udokumentowano znamienne wyższy stopień proliferacji komórek śródbłonka na powierzchniach pokrytych grafenem, w porównaniu do kontrolnych stalowych dysków. Obecność warstwy grafenu obniżała też stopień adhezji płytek krwi. We wniosku uznano, że warstwa grafenowa jest wysoce biokompatybilną powłoką dla stentów naczyniowych.

Kolejne publikacje dotyczą efektu biofunkcjonalizacji powierzchni stentów. Efekt ten uzyskano w wyniku zastosowania technologii pokrycia powierzchni fragmentami przeciwciał scFv i przeciwciałami anti-CD133. Przeprowadzono ocenę oddziaływania tych powierzchni w warunkach „in vitro”. Zastosowano w tym celu metodykę badań dla linii ludzkich komórek śródbłonka HUVEC VEGFR2-dodatnich oraz kontrolnych linii ludzkich komórek progenitorowych śródbłonka EPLC VEGFR2-ujemnych. Przeprowadzono badania adhezji i proliferacji. Udokumentowano znamienne wzrost proliferacji na powierzchni modyfikowanej fragmentem scFv przeciwciała anti VEGFR2. W wyniku przeprowadzonego badania powierzchni funkcjonalizowanych przeciwciałem przeciw receptorowi CD133 stwierdzono, że powierzchnie funkcjonalizowane przeciwciałem anti-CD133 tworzą optymalne warunki dla adhezji i proliferacji komórek progenitorowych śródbłonka oraz, że powierzchnie te w badaniach hemokompatybilności nie indukowały hemolizy. W kolejnych badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oceniono oddziaływanie stentu funkcjonalizowanego przeciwciałami na ścianę tętnicy wieńcowej „in vivo”. Stenty pokryte przeciwciałem implantowano metodą przezskórnej angioplastyki wieńcowej do tętnic wieńcowych świni. Wykazano, że stent pokryty powłoką na bazie tytanu z immobilizowanym fragmentem scFv monoklonalnego przeciwciała przeciw receptorom śródbłonka VEGFR2 (anti-VEGFR2) wykazał się dobrą biokompatybilnością i nie powodował wykrzepiania, ani zawężenia światła

naczynia. Jednocześnie endotelializacja stentu przebiegała skuteczniej w porównaniu do stentu kontrolnego.

W podsumowaniu tego cyklu badań Autorka stwierdza, że dzięki zastosowanej technologii uzyskano stenty z cechami wysokiej biokompatybilności i z szybkim śródbłonkowaniem. Tego typu rozwiązania dają korzystne warunki dla skutecznego gojenia się ściany naczynia. W efekcie można oczekiwać zmniejszenia częstości wczesnych i późnych powikłań po zbiegach stentowania tętnic wieńcowych. Wniosek jest logiczny. Niemniej pamiętać należy, że wynik ten zależy nie tylko od korzystnych zmian morfologicznych związanych z nabłonkowaniem ale także od przywrócenia funkcji śródbłonka naczyniowego, a głównie od optymalnego wykonania samego zabiegu implantacji stentu. Hipotezę o redukcji twardych punktów końcowych (MACE) należy zweryfikować w projektowanych dalszych badaniach klinicznych.

### **Ocena działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz współpracy międzynarodowej.**

Dr med. Magdalena Wawrzyńska pełni funkcję adiunkta dydaktycznego w Zakładzie Ratownictwa Medycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz koordynatora przedmiotu Choroby Wewnętrzne na kierunku Ratownictwo Medyczne Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Prowadziła zajęcia dydaktyczne z chorób wewnętrznych, medycyny ratunkowej i intensywnej terapii na kierunku Ratownictwo Medyczne Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Była wykładowcą na kursie specjalistycznym podyplomowym dla pielęgniarek organizowanym przez Wydział Nauko Zdrowiu UM we Wrocławiu.

Jest promotorem 7 prac licencjackich na kierunku Ratownictwo Medyczne Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Pełni funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej. Jest recenzentem pracy magisterskiej na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej oraz 2 artykułów dla czasopisma „Emergency Medicine International”

Habilitantka uczestniczyła pełniąc różnorodne funkcje wykonawcze, koordynujące i nadzorcze w 2 naukowych programach o zasięgu międzynarodowym i 3 krajowych.

Habilitantka brała czynny udział w 19 konferencjach naukowych.

Habilitantka była członkinią Komitetu Organizacyjnego IV Konferencji „Systemy ratownicze w Polsce a bezpieczeństwo cywilne i wojskowe” we Wrocławiu oraz XI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Komisji Krążenia i Oddychania Komitetu Nauk Fizjologicznych PAN, Komisji Kardiologii Komitetu Patofizjologii Klinicznej PAN we Wrocławiu - Krzyżowej.

Habilitantka uczestniczyła w pracach międzynarodowego Konsorcjum “EPiCSTENT”. Pełniła funkcję koordynatora i członka zespołu nadzorującego. Ponadto była wykonawcą i koordynatorem w konsorcjum badawczym utworzonym w ramach programu NCN OPUS 5 oraz międzynarodowego Konsorcjum “BioElectricSurface”.

Habilitantka należy do grupy członków założycieli spółki powołanej w celu komercjalizacji technologii dotyczącej powłok grafenowych, dedykowanej na rynek medyczny. Jest też członkiem zarządu spółki celowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu UMED KOMERC Sp z o.o.

Habilitantka należy do Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK, Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Europejskiej Asocjacji Przeszkórnych Interwencji Sercowo Naczyniowych oraz International Association of Advanced Materials (IAAM).


Habilitantka otrzymała srebrny medal na Światowych Targach Wynalazczości, Badań Naukowych i Nowych Technologii. BRUSSELS EUREKA 2006 oraz brązowy medal na 115 Międzynarodowych Targach Wynalazczości „Concours Lépine” Paryż 2016. Jest laureatką konkursu „Mistrz techniki 2016/2017” organizowanego przez Naczelną Organizację Techniczną oraz konkursu organizowanego przez Wrocławską Radę Federacji Stowarzyszeń Naukowo-Technicznych NOT „Za wybitne osiągnięcia w dziedzinie techniki zrealizowane w roku 2016”.

## Wniosek końcowy

Dokonując łącznej oceny działalności naukowej dr med. Magdaleny Wawrzyńskiej należy podkreślić skoncentrowanie na istotnym z punktu widzenia potrzeb i wyzwań współczesnej kardiologii interwencyjnej temacie nowych rozwiązań technologicznych i ich wdrażania do zastosowań klinicznych. W wyniku pracy zespołu badawczego z udziałem dr med. Magdaleny Wawrzyńskiej uzyskano skuteczną modyfikację chemiczną oraz funkcjonalizację powierzchni stentów metalowych. Ponadto zastosowano innowacyjne przyłączenie fragmentów przeciwciał wiążących VEGFR2 oraz przeciwciał wiążących CD133 uzyskując biofunkcjonalizowaną powierzchnię stentów. W badaniach „in vitro” otrzymano implant o wysokiej selektywności względem komórek EPC i HUVEC, a w badaniu pilotażowym „in vivo” potwierdzono skuteczność implantu w śródbłonkowaniu ogniw. Przeprowadzone w rozprawie habilitacyjnej obserwacje na tym etapie wymagać będą jednak oceny skuteczności i bezpieczeństwa miejscowego w planowanych badaniach przedklinicznych i klinicznych. Należy podkreślić, że dr med. Magdalena Wawrzyńska jest znakomicie przygotowana aby osiągnąć w przyszłości ten cel. Publikacje i wystąpienia zjazdowe cechują się wysokim poziomem opracowań, oceniane są wysoko i publikowane w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych. Udział własny Habilitantki w powstałych publikacjach, wg załączonych oświadczeń współautorów jest znaczący. Dorobek dydaktyczny jest adekwatny do miejsca zatrudnienia, a osiągnięcia organizacyjne Habilitantki należą do wyróżniających się. Habilitantka jest aktywnym członkiem licznych towarzystw naukowych.

Dr med. Magdalena Wawrzyńska jest wszechstronnie wykształconym naukowcem i nauczycielem akademickim, a swoje bogate doświadczenie zawodowe wykorzystuje również w pracy klinicznej. Na podstawie analizy dostarczonej do oceny dokumentacji uważam, że kandydatka w pełni spełnia warunki określone w ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych. Popieram wniosek o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dla dr med. Magdaleny Wawrzyńskiej.

Kraków 16 grudnia 2019 r

  
Prof dr hab. Krzysztof Żmudka

KIEROWNIK  
Kliniki Kardiologii Interwencyjnej  
Instytutu Kardiologii UJ CM

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Żmudka