

V 1011

Kraków, 29 lutego 2020

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
 RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
 przewodniczący
 prof. dr hab. Grzegorz Męzur

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	06-03-2020
L. dz. RN-BM/	399/2020

Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr Anety Radziwon-Balickiej; postępowanie habilitacyjne Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

CHARAKTERYSTYKA KANDYDATKI: Dr Anety Radziwon-Balicka ukończyła studia na Wydziale Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku w roku 2002. Po ukończeniu studiów podjęła czasowe zatrudnienie jako asystent w Katedrze Chemii Medycznej GUM. Pracowała również jako mgr. farmacji w aptece najpierw w Polsce, a w latach 2005-2007 w aptekach w Irlandii. Kandydatka, studia doktoranckie rozpoczęła w 2007 roku w Katedrze w Trinity College Dublin, pod kierunkiem Prof. Marka Radomskiego, 13 kwietnia 2012 roku uzyskując stopień doktora nauk. Po obronie doktoratu, kandydatka pracowała krótko jako Postdoctoral Fellow w Trinity College Dublin, a potem przez cztery lata (2010-2014) na Uniwersytecie Alberta w Kanadzie w laboratorium Prof. Paula Jurasza. Obecnie pracuje w Szpitalu klinicznym Rigshospitalet/Glostrup w Dani. Przebieg kariery zawodowej Dr Radziwon-Balicka ukazuje sylwetkę badaczki, która zdobyła wykształcenie w uprawianiu nauki w Trinity College Dublin, a po uzyskaniu doktoratu na stażach zagranicznych, przede wszystkim w Kanadzie. Z tego okresu pochodzą też prace stanowiące osiągnięcie habilitacyjne.

Dr Radziwon-Balicka może poszczycić się kilkoma nagrodami i wyróżnieniami, wśród których znajdują się stypendia naukowe (2013-2016 - Stypendium naukowe, Alberta Innovation Health Solution Fellowship, 2007-2010 - Stypendium naukowe Trinity College Scholarship, 2005 - Stypendium europejskie Leonardo da Vinci), nagrody za najlepsze postery (2011, 2012, 2014 - za najlepsze postery, Faculty of Pharmacology Research Day, Kanada). Wygłosiła kilka wykładów na zaproszenie i jest członkiem kilku towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Irlandzkie Towarzystwo Farmaceutyczne, Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne).

Dr Radziwon-Balicka ma również pewne doświadczenie dydaktyczne – opiekowała się studentami, którzy pracowali w laboratorium nad swoimi projektami badawczymi (studenci studiów farmaceutycznych w Trinity College Dublin, Irlandia, oraz studentów farmacji i farmakologii w University of Alberta, Edmonton).

DOROBEK NAUKOWY kandydatki poza osiągnięciem habilitacyjnym (obejmujący 5 prac) zawiera się w 14 oryginalnych pracach opublikowanych w czasopismach posiadających IF (w dwóch z nich jest pierwszym autorem) oraz 2 prac poglądowych (w jednej z nich jest pierwszym autorem). Sumaryczny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) prac habilitantki, poza pracami włączonymi do habilitacji wynosi 75,054. Liczba cytowań = 240, Indeks Hirscha =8.

Zakres zainteresowań badawczych kandydatki, który rozwija od początku swojej kariery naukowej począwszy od jej rozprawy doktorskiej, dotyczy zagadnień farmakologii płytek krwi i bezsprzecznie najważniejszą częścią tego dorobku są prace włączone do rozprawy habilitacyjnej.

PRACA HABILITACYJNA. Osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji pod zbiorczym tytułem „Rola płytek krwi w procesach fizjologicznych i patofizjologicznych” obejmuje 5 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2013-17 (ich łączny współczynnik oddziaływania wynosi 23,633) przytoczonych poniżej:

1. Aneta Radziwon-Balicka, Gabriela Lesyk, Valentina Back, Teresa Fong, Loredo-Calderon EL, Bin Dong, Haitham El-Sikhry, Ahmed El-Sherbani, Ayman El-Kadi, Stephan Ogg, Siraki A, John Seubert, Maria Jose Santos-Martinez, Marek Radomski, Velazquez-Martinez CA, Ian Winship, and Paul Jurasz. *Differential eNOS-signalling by platelet subpopulations regulates adhesion and aggregation. Cardiovascular Research.* 2017 Dec 1;113(14):1719-1731. IF 6,290.
2. Radziwon-Balicka A, Ramer C, Moncada de la Rosa C, Zielnik-Drabik B, Jurasz P. *Angiostatin inhibits endothelial MMP-2 and MMP-14 expression: A hypoxia specific mechanism of action. Vascul Pharmacol.* 2013 Apr;58(4):280-291. IF 4,620
3. A Radziwon-Balicka, C Moncada de la Rosa, B Zielnik-Drabik, A Doroszko, P Jurasz. *Temporal and Pharmacological Characterization of Angiostatin Release and Generation by Human Platelets: Implications for Endothelial Cell Migration. PLOS One.* 2013;8(3). IF 3,534
4. Moncada de la Rosa Cesar, Radziwon-Balicka Aneta, Haitham El-Sikhry Haitham, Seubert John, Ruvolo Peter, Radomski Marek, Jurasz Paul. *Pharmacological PKC α Inhibition Uncouples Human Platelet-Stimulated Angiogenesis from Collagen-Induced Aggregation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2013 Apr;345(1):15-24. IF 3,855
5. Aneta Radziwon-Balicka, Maria Jose Santos-Martinez, Juan Jose Corbalan, Shane O'Sullivan, Achim Treumann, Gilmer JF, Marek W Radomski, Carlos Medina. *Mechanisms of Platelet-Stimulated Colon Cancer Invasion: Role of Clusterin and Thrombospondin-1 in Regulation of the P38MAPK-MMP-9 Pathway. Carcinogenesis.* 2014 Feb;35(2):324-332. IF 5,334

Na uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich pracach oryginalnych, habilitantka jest pierwszym autorem, i wszystkie są opublikowane w uznanych czasopismach o wysokim IF.

Osiągnięcie habilitacyjne zgłaszane jako podstawa habilitacji, całkowicie spełnia oczekiwania wobec kandydatów przystępujących do habilitacji w Polsce, a w swoim zakresie merytorycznym i jakości prezentowanych prac wyróżnia się spośród habilitacji, które ostatnio przeszły przez moje ręce recenzenta.

Osiągnięcie Habilitantki dotyczy fizjologii, patofizjologii i farmakologii płytek krwi, i dotyczy trzech zagadnień: 1/ Wytwarzania NO przez ludzkie płytki krwi, znaczenia fizjologicznego oraz patofizjologicznego wytwarzania NO przez płytki krwi (praca 1); 2/ Roli angiostatyny uwalnianej z płytek krwi w regulacji czynności komórek śródbłonna i sposobów farmakologicznych regulacji uwalniania płytkowej angiostatyny i innych czynników regulujących angiogenezę (prace 2, 3, 4); 3/ Mechanizmów interakcji płytek krwi i komórek nowotworowych zależnych od szlaków kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK), i metaloproteinazy-9 (MMP-9) (praca 5).

W pracy 1, która się ukazała w czasopiśmie *Cardiovascular Research* habilitantka wykazała, że istnieją dwie subpopulacje ludzkich płytek krwi zawierające i niezawierające syntazę NO (eNOS). Autorka opracowała metodologię cytometryczną dla wykrywania funkcjonalnego szlaku sygnalizacji NO-cGMP w płytkach krwi i stwierdziła, że u młodych zdrowych dorosłych osób, subpopulacja płytek niezawierających eNOS stanowi ok 20 % całkowitej liczby płytek krwi, a subpopulacja zawierająca eNOS stanowi ok 80 % całkowitej liczby płytek krwi. Te dwie subpopulacje płytek krwi różniły się nie tylko zdolnością do produkcji NO, ale również zawartością rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC), białka kinazy G (PKG) i fosfoproteiny stymulowanej wazodylatatorami (VASP) wskazując na istotną różnicę funkcjonalną szlaku sygnalizacji NO-cGMP-PKG-VASP w tych dwóch subpopulacjach krążących płytek krwi skutkującą odmienną ich reaktywnością. Na podstawie przeprowadzonych badań, autorka postawiła bardzo ciekawą i nośną hipotezę. Sugeruje bowiem, każda z tych subpopulacji płytek krwi może mieć różną rolę funkcjonalną w procesie tworzenia się zakrzepu, a niekorzystne zmiany relatywnego udziału tych dwóch populacji w całkowitej populacji płytek krwi, może przyczyniać się do prozakrzepowego fenotypu płytek u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Praca habilitantki opublikowana w *Cardiovascular Research*, stanowi według recenzenta fundamentalne odkrycie, i należy je uznać za bardzo ważne osiągnięcie habilitantki.

Prace opublikowane w *Vascul Pharmacol*, *PLOS One*, oraz w *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* dotyczą angiostatyny, wydzielanej z α -ziarnistości płytek krwi, która została odkryta w laboratorium Profesora Jurasza w 2003 roku. Badania habilitantki

przedstawione w pracy w *Vascular Pharmacology* dotyczyły molekularnych mechanizmów regulujących uwalnianie angiostatyny z płytek krwi i jej działania regulujące angiogenezę pierwotnych komórek śródbłonna. Autorka wykazała, że angiostatyna, w warunkach hipoksji, ale nie w normoksji, posiada działanie antyangiogenne prawdopodobnie poprzez hamowanie migracji komórek śródbłonna zależnej od MMP. W pracy w *PLOS One*, autorka zidentyfikowała za pomocą immuno-znakowania złotem mikroskopii elektronowej oraz mikroskopii immunofluorescencyjnej α -ziarnistości jako miejsce akumulacji angiostatyny i wykazała, że nie wszystkie farmakologiczne sposoby hamowania płytek krwi skutkują zahamowaniem uwalniania angiostatyny. Prostacyklina, S-nitroglutation, kwas acetylosalicylowy czy peptyd blokujący GPIIb/IIIa, hamowały uwalnianie angiostatyny, takiego działania nie wykazywały jednak inhibitory P2Y₁₂. Ta praca rzuca ważne nowe światło na farmakologię płytek krwi w kontekście płytkowych mechanizmów anty-angiogennych zależnych od angiostatyny.

Uzupełnieniem tej pracy jest praca opublikowana w *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, w której autorka wykazała, że zahamowanie PKC α za pomocą peptydu myr-FARKGALRQ oraz Ro 32-0432 hamowały uwalnianie α -ziarnistości i czynników proangiogennych (VEGF, TSP-1), oraz zależną od płytek krwi angiogenezę komórek śródbłonna, ale nie hamowały agregacji płytek krwi. Tym samym, habilitanta wykazała, że istnieją mechanizmy farmakoterapeutyczne płytek krwi, które mogą wpływać na zależne od płytek krwi mechanizmy angiogenezy, bez wpływu na mechanizmy hemostazy. Ta seria trzech prac, dotyczących angiostatyny i innych mechanizmów, zależnej od płytek krwi angiogenezy, stanowi solidną, oryginalną i ważną porcję nowej wiedzy w zakresie fizjologii i patofizjologii płytek krwi.

Ostatnia praca stanowiąca osiągnięcie habilitacyjne opublikowana jest w *Carcinogenesis*, a dotyczy udziału płytek krwi w aktywacji szlaków kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK) oraz metaloproteinazy-9 (MMP-9), które przyczyniają się do inwazji nowotworu jelita grubego. Habilitantka odkryła, że farmakologiczne zahamowanie p38MAPK doprowadziło do znacznego obniżenia poziomu MMP-9 i inwazyjności nowotworu jelita grubego. Autorka wskazała również na udział trombospondyny-1 (TSP-1) i klusteryny uwalnianych z płytek krwi w regulacji sygnału MMP-9 oraz w inwazji nowotworu jelita grubego.

W sumie pięć oryginalnych prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe habilitantki, będące podstawą jej przewodu habilitacyjnego, przedstawia wyróżniającą się oryginalnością serię badań z zakresu fizjologii, patofizjologii i farmakologii płytek krwi. Wśród nich, znajduje się fundamentalne odkrycie istnienia dwóch subpopulacji płytek krwi - wytwarzającą i niewytwarzającą NO (praca 1), ważne odkrycia dotyczące mechanizmów

farmakoterapeutycznych zależnej od płytek krwi regulacji angiogenezy (prace 2-5), oraz odkrycie nowych mechanizmów interakcji płytek krwi z komórkami nowotworowymi zależnych od trombospondyny (TSP-1) i klusteryny promujących inwazyjność komórek nowotworowych. Prace połączone są tematycznie i mają wspólny cel jakim jest lepsze zrozumienie roli płytek krwi w procesach fizjologicznych i patofizjologicznych.

Podsumowując, dorobek naukowy oraz cykl prac stanowiący podstawę przewodu habilitacyjnego dr Radziwon-Balickiej pozwala na wysoką ocenę wiedzy i doświadczenia badawczego autorki. Choć dorobek naukowy poza habilitacyjny nie jest wyróżniający się, habilitantka, nie kierowała też żadnym dużym grantem naukowym (przynajmniej takiej informacji nie znalazłem w autoreferacie), to jednak cykl pięciu prac oryginalnych stanowiący szczególne osiągnięcie naukowe stanowiący podstawę przewodu habilitacyjnego dr Radziwon-Balickiej, jest to dzieło wybitne ! Widać w nim wysoki poziom doskonałych zagranicznych ośrodków naukowych, w których habilitantka prowadziła swoje badania naukowe.

Bez najmniejszych zastrzeżeń wnoszę o dopuszczenie dr Radziwon-Balickiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego z nadzieją, że dalsze badania habilitantka będzie prowadzić w Polsce. Nauka Polska potrzebuje tego typu doświadczonych uczonych średniego pokolenia, którzy zdobyli swoje szlify w nauce za granicą.



prof. dr habil. Stefan Chłopicki

