

Łódź, dnia 18 grudnia 2020

Szanowny Pan
Prof. dr hab. Wojciech Miłyk
Dziekan Kolegium Nauk Farmaceutycznych
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Szanowny Panie Dziekaniu,

W załączeniu przesyłam ocenę dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr n. farm. Anny Gromotowicz-Popławskiej, w ramach postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, wszczętego w dniu 13 lipca 2020 roku.

Ję 18 grudnia 2020

ADIUNKT
Zakładu Biofarmacji
Katedry Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Megdalena Monińska-Srościn
Dr hab. n. farm. Magdalena Jasthiska-Stroschein

Łódź, dnia 18 grudnia 2020

dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska-Stroschein
Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Recenzja osiągnięcia habilitacyjnego, całokształtu dorobku naukowego
oraz działalności organizacyjnej i dydaktycznej
Pani dr n. farm. Anny Gromotowicz-Popławskiej
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

Informacje ogólne i sumaryczny dorobek naukowy

Pani dr n. farm. Anna Gromotowicz-Popławska ukończyła studia na kierunku farmacja Akademii Medycznej w Białymstoku w roku 2006. W tym samym roku uzyskała dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie chemii kosmetycznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. W latach 2006-2010, była słuchaczką studiów doktoranckich w Zakładzie Biofarmacji (wówczas Samodzielnej Pracowni Biofarmacji) na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB). Na podstawie przedłożonej rozprawy doktorskiej pt.: „Mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu u szczura” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Ewy Chabielskiej uzyskała w czerwcu 2010 roku dyplom doktora nauk farmaceutycznych. W październiku 2010 roku Habilitantka podjęła współpracę w ramach wolontariatu z Zakładem Biofarmacji UMB, gdzie uzyskała zatrudnienie na stanowisku adiunkta w roku 2014.

Całkowity dorobek naukowy dr Anny Gromotowicz-Popławskiej (stan na dzień 9 czerwca 2020 roku) obejmuje 28 publikacji pełnotekstowych (w tym 1 list do redakcji) i 59 doniesień zjazdowych. Spośród 18 pełnotekstowych prac oryginalnych zamieszczonych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym Kandydatka jest pierwszym autorem w 7 publikacjach. Sumaryczna wartość współczynnika wpływu IF dla wszystkich prac wynosi 54,155 oraz 1690 punktów MNiSW – zgodnie z listą 2019 roku, liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 117 (89 bez autocytoowań), a indeks Hirscha 7. Kandydatka jest także autorem 11 recenzji dla czasopism naukowych o międzynarodowym zasięgu.

Wymienione wskaźniki bibliograficzne charakteryzujące dorobek naukowy są wystarczająco wysokie do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę procedury habilitacyjnej pt.:
„Efekty działania aldosteronu w układzie hemostazy - od badań *in vitro* i *ex vivo* do badań przyżyciowych w zwierzęcych modelach zakrzepicy”

Cykl publikacji pod wspólnym tytułem „Efekty działania aldosteronu w układzie hemostazy - od badań *in vitro* i *ex vivo* do badań przyżyciowych w zwierzęcych modelach zakrzepicy”, stanowiący podstawę do ubiegania o stopień naukowy doktora habilitowanego, składa się z sześciu tematycznie powiązanych prac, w tym 5 oryginalnych i 1 pogładowej, zamieszczonych w recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu IF 16,106 i łącznej wartości punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 450 punktów (zgodnie z listą z 2019 roku). Ukazały się one w latach 2015-2019. W pięciu z nich Kandydatka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. **Wkład Habilitantki w wykonanie i opublikowanie tych prac nie budzi żadnych wątpliwości.** Z autoreferatu wynika, że we wszystkich pracach była twórcą lub współtwórcą hipotezy badawczej i planu badań, wykonawcą lub współwykonawcą opisanych eksperymentów, a ponadto przeprowadziła analizę statystyczną uzyskanych danych, zinterpretowała otrzymane wyniki oraz przygotowała manuskrypty do druku i odpowiedzi na recenzje.

Należy podkreślić, że prace składające się na osiągnięcie naukowe wpisują się w główny nurt pracy badawczej związanej z oceną efektów prozakrzepowego działania aldosteronu i jego wpływu na układ hemostazy. Stanowią one konsekwentną kontynuację zainteresowań naukowych Habilitantki wykorzystującej do swoich obserwacji różne modele zakrzepicy w układach *in vitro*, *ex vivo* i *in vivo*. Podjęcie badań dotyczących określenia mechanizmów działania aldosteronu na składowe układu hemostazy oraz proces zakrzepowy u zwierząt zdrowych i z indukowaną hiperglikemią, z uwzględnieniem roli receptora angiotensynowego oraz płytek krwi i śródbłonna uważam za w pełni celowe i uzasadnione. Potwierdzają to wyniki szeregu badań klinicznych wskazujące na korzyści z zastosowania spironolaktonu, eplerenonu oraz najnowszej, testowanej obecnie cząsteczki – finerenonu związane z poprawą przeżywalności pacjentów z dysfunkcją lewej komory i niewydolnością serca, cukrzycą lub niewydolnością nerek. Wśród postulowanych mechanizmów wymienia się także te dotyczące poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego, czy hamowania agregacji płytek krwi. Wstęp do zaplanowanych eksperymentów stanowiły wyniki wcześniejszych badań opisane w rozprawie doktorskiej Kandydatki. Dały one podstawę do sformułowania hipotezę badawczej o roli aldosteronu w inicjowaniu i potęgowaniu procesu zakrzepowego zarówno w mechanizmie genomowym – poprzez receptory mineralokortykoidowe (MR), jak i niegenomowym – przez aktywację receptorów powiązanych z białkami błonowymi i następczą fosforylację białek sygnałowych.

W pierwszym etapie projektu Kandydatka podjęła się wyjaśnienia mechanizmu wpływu krótkotrwałego wzrostu stężenia aldosteronu na składowe układu hemostazy i proces zakrzepowy u zdrowych zwierząt. Bezpośrednią przesłankę do podjętych eksperymentów stanowiły wcześniejsze obserwacje innych badaczy raportujących, że aldosteron nasila syntezę Angiotensyny II a zarazem potęguje jej działanie poprzez zwiększenie ekspresji receptorów AT1. Podobnie, wyniki własne wskazywały na niepełną

skuteczność antagonisty receptora MR w znoszeniu niekorzystnych efektów aldosteronu w układzie hemostazy. W tym celu Kandydatka sformułowała hipotezę badawczą, że aldosteron wywiera swoje działanie na układ krzepnięcia poprzez receptory inne niż MR oraz tzw. szlaki niegenomowe, a dla jej weryfikacji przeprowadziła badania nad udziałem receptora angiotensynowego AT1. Kandydatce udało się potwierdzić tak sformułowaną hipotezę; mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu obejmował aktywację receptora angiotensynowego AT1, a zastosowanie antagonisty receptora AT1: walsartanu przyniosło korzyści w układzie hemostazy porównywalne z zastosowaniem antagonisty receptora MR (publikacja H.2).

W dalszych badaniach Kandydatka skupiła się na szczegółowej ocenie szybkich efektów aldosteronu w układzie hemostazy, które mogą inicjować proces zakrzepowy. W tym celu prowadziła przyżyciową obserwację procesu zakrzepowego w mikroskopie konfokalnym w różnych modelach zakrzepicy, a zastosowana metodyka badawcza pozwoliła na obserwację działania aldosteronu w czasie rzeczywistym pierwszego etapu formowania zakrzepu. Dodatkowa modyfikacja modelu zakrzepicy poprzez indukcję chlorkiem żelaza (III) umożliwiła detekcję procesu fibrynolizy. Obserwacje przeżyciowe Kandydatka uzupełniła o eksperymenty przeprowadzone w warunkach ex vivo i in vitro. Obejmowały one analizę w mikroskopie konfokalnym struktury skrzepu płytkowo-fibrynowego uformowanego ex vivo w osoczu szczura, oraz badania in vitro na izolowanych płytkach krwi szczura. Badania in vitro na hodowlach komórek śródbłonna ludzkiej żyły pępowinowej (HUVEC) miały na celu ocenę efektów inkubacji komórek śródbłonna z aldosteronem w odniesieniu do wzmożonego wydzielania czynników prozakrzepowych, prozapalnych oraz antyfibrynolitycznych. **W tym miejscu warto podkreślić różnorodność układów badawczych (sposób i miejsce indukcji zakrzepu, gatunek zwierząt doświadczalnych w przeżyciowych modelach zwierzęcych, a także prowadzenie eksperymentów w warunkach ex vivo i in vitro), jakie Kandydatka zastosowała do realizacji postawionych celów badawczych. Pozwoliło to na sformułowanie interesujących wniosków o mechanizmach działania aldosteronu w układzie hemostazy i rozwoju stanu prozakrzepowego.** Czas pojawienia się efektów aldosteronu powiązała z udziałem szlaków niegenomowych. W dalszych analizach Western-blot Kandydatce udało się po raz pierwszy wykazać obecność receptora MR w płytkach krwi szczura, zarówno we frakcji cytozolowej jak i błonowej. Ta ostatnia, błonowa lokalizacja receptora MR mogłaby odpowiadać za niegenomowe efekty hormonu (publikacja H6).

Kolejne badania dotyczyły jakościowej oraz ilościowej identyfikacji białek błonowej i cytozolowej frakcji płytkowej, wpływających na prozakrzepowy potencjał płytek krwi w odpowiedzi na aldosteron (publikacja H.4). Badania proteomiczne płytek krwi szczura Kandydatka prowadziła we współpracy z prof. dr hab. Ewą Stępień z Zakładu Fizyki Medycznej i prof. dr hab. Wojciechem Piekoszewskim z Pracowni Wysokorozdzielczej Spektrometrii Masowej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Opracowała metodę izolacji frakcji błonowej i cytozolowej płytki krwi szczura i identyfikacji białek tych frakcji z wykorzystaniem techniki nano-LC-MALDI-TOF/TOF-MS (nanochromatografia cieczowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas z desorpcją laserową z udziałem matrycy i analizą czasu przelotu).

Odnotowane różnice w fenotypie płytek krwi, zależne od lokalizacji i ekspresji białek płytkowych tłumaczyły obserwowany we wcześniejszych badaniach brak aktywacji płytek krwi przez aldosteron w spoczynku. Fakt zlokalizowania receptora MR we frakcji błonowej płytek krwi Kandydatka powiązała z niegenomowym mechanizmem aktywacji płytek krwi przez aldosteron (publikacja H4).

W drugim etapie badań Kandydatka skupiła się na określeniu roli chronicznie podwyższonego stężenia aldosteronu w cukrzycy towarzyszącej powikłaniom zakrzepowym. Istotne implikacje kliniczne tej części badań wynikają z licznych doniesień wiążących cukrzycę z nadkrzepliwością, ryzykiem zakrzepicy żył głębokich, udarów mózgu, zawałów i nagłej śmierci sercowej. Do powyższych incydentów może dochodzić w następstwie upośledzenia funkcji śródbłonna, nasilenia stresu oksydacyjnego oraz zmian prozakrzepowych – przy niewyjaśnionej dotąd roli aldosteronu. Dla realizacji postawionych celów badawczych Habilitantka wybrała doświadczalny model cukrzycy indukowanej streptozotocyną u szczura, pozwalający na odtworzenie w warunkach laboratoryjnych cukrzycy typu I u ludzi – z 10-dniową blokadą receptora MR za pomocą eplerenonu (publikacja H.1 i H5). **Ocena szeregu parametrów hemodynamicznych, hemostatycznych i prozapalnych pozwoliła na sformułowanie wniosków o kluczowej roli aldosteronu w rozwoju zaburzeń zakrzepowych w przebiegu cukrzycy.** Dotyczyły one także próby wyjaśnienia dodatkowych korzyści stosowania eplerenonu u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą. Dlatego w kolejnym kroku, streptozotocynowy model cukrzycy typu I, z 10-dniową blokadą receptora MR posłużył Kandydatce do określenia udziału płytek krwi i śródbłonna naczyniowego w przeciwzakrzepowym działaniu eplerenonu. W tym celu przeprowadziła badania kurczliwości izolowanych naczyń krwionośnych na aorcie i małych tętniczkach krezkowych z oceną ekspresji eNOS i oksydazy NADPH metodą real-time PCR. Otrzymane wyniki wskazały na powiązanie blokady receptora MR ze szlakiem tlenu azotu będącego modulatorem działania przeciwzakrzepowego eplerenonu. Składały się na nie poprawa funkcji wazomotorycznej naczyń oraz redukcja aktywności płytek krwi w mechanizmie zależnym od NO (publikacja H.5).

Za cenne uzupełnienie opisanych wyników badań eksperymentalnych uważam włączenie pracy poglądowej (publikacja H3). Kandydatka dokonała w niej przeglądu najnowszych badań eksperymentalnych i klinicznych odnoszących się do kwestii powiązania różnych receptorów i szlaków sygnałowych w mechanizmie działania aldosteronu. Przedstawiła także terażniejsze i planowane strategie terapeutyczne oparte na kolejnych generacjach antagonistów receptora MR, inhibitorach syntezy aldosteronu oraz białkach regulacyjnych, adresowane do pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Reasumując, przedstawione osiągnięcie ma charakter interdyscyplinarny. Podjęta tematyka badawcza jest aktualna i ważna, a publikacje wchodzące w skład cyklu przedstawiają wyniki starannie zaplanowanych i przeprowadzonych eksperymentów. Szczególnie pozytywnie oceniam wieloaspektowość opublikowanych prac, a różnorodność układów badawczych i zastosowanych technik warsztatowych – nowoczesnych i zaawansowanych, w mojej ocenie zapewnia wiarygodność i powtarzalność otrzymanych wyników. Praca wnosi niewątpliwie elementy nowości do

dotychczasowej wiedzy na temat efektów oddziaływania aldosteronu na poszczególne składowe hemostazy. Odniesienie do patomechanizmu i potencjalnych terapii schorzeń powikłanych zaburzeniami zakrzepowymi nadaje przedstawionemu osiągnięciu znaczącą wartość aplikacyjną. Potwierdza ją także duże zainteresowanie rezultatami badań w środowisku lekarzy praktyków.

Ocena dorobku naukowego przed uzyskaniem stopnia doktora

Dorobek naukowy dr Anny Gromotowicz-Popławskiej przed uzyskaniem stopnia doktora to 2 prace oryginalne (w tym 1 list do redakcji) oraz 6 prac poglądowych o łącznej wartości współczynnika wpływu IF 7,513. W tym okresie Kandydatka była także współautorką 14 doniesień zjazdowych (referaty ustne i poster) prezentowanych podczas konferencji krajowych i międzynarodowych.

Tematyka prac, które ukazały się przed uzyskaniem stopnia doktora dotyczyła zaburzeń funkcjonowania układu hemostazy w stanach patologicznych układu sercowo-naczyniowego przebiegających z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Kandydatka wykorzystywała do swoich badań różne zwierzęce modele zakrzepicy tętniczej i żylniej, w tym z indukowanymi nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą. Przeprowadzone eksperymenty badawcze ukierunkowane na udział hormonu nadnerczy – aldosteronu w powikłaniach zakrzepowych pozwoliły wykazać znaczący wpływ zabiegu chirurgicznego na wzrost stężenia aldosteronu – indukującego w następstwie zmiany o charakterze zakrzepowym w przebiegu operacji i w okresie pooperacyjnym. Kolejne prace nad farmakologiczną modyfikacją modelu zakrzepicy żylniej indukowanej stazą u szczurów (godzinna infuzja aldosteronu) pozwoliły uzyskać podobne zmiany w stężeniu tego hormonu we krwi zwierząt do tych obserwowanych w warunkach klinicznych. Towarzyszyły temu istotne zmiany w układzie hemostazy ukierunkowane na aktywację układu krzepnięcia i osłabienie procesu fibrynolizy. Powyższe obserwacje dały z kolei podstawę do wnioskowania o roli krótkotrwałych wzrostów stężenia aldosteronu w rozwoju powikłań o charakterze zakrzepowym, w mechanizmie jedynie częściowo zależnym od udziału receptora mineralokortykoidów. Wyniki powyższych badań stanowiły podstawę rozprawy doktorskiej. Swoją pracę badawczą Kandydatka realizowała w ramach wolantariatu w Zakładzie Biofarmacji, między innymi dzięki środkom pozyskanym z grantu naukowego przyznanego przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (2008 r.) a następnie ze stypendium naukowego dla najlepszego projektu przyznanego w ramach programu „Wyzsza jakość kształcenia” Europejskiego Funduszu Społecznego (2010 r.).

Efektom zainteresowań rolą aldosteronu w przebiegu procesów zakrzepowych były kolejne projekty badawcze, które Kandydatka konsekwentnie realizowała w oparciu o model szczura z nadciśnieniem naczyniowonerkowym. Przesłanką stały się obserwacje kliniczne wskazujące na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych uzyskaną dzięki włączeniu do terapii niewydolności serca leków blokujących swoiście receptory MR: spironolaktonu lub eplerenonu. W toku prowadzonych eksperymentów Kandydatka podjęła się weryfikacji hipotezy, że skuteczne ograniczanie niekorzystnego działania aldosteronu w układzie hemostazy w przebiegu nadciśnienia może wymagać stosowania blokady układu RAA na kilku poziomach.

Należy podkreślić, że już w czasie studiów doktoranckich podjęła szereg współprac naukowych z jednostkami macierzystej Uczelni oraz innymi uczelniami w kraju. W ramach tej współpracy była wykonawcą jednego grantu Fundacji na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny oraz dwóch grantów finansowanych przez MNiSW. I tak, w ramach projektu „Ocena parametrów hemodynamicznych i parametrów hemostazy w nadciśnieniu tętniczym leczonym inhibitorami konwertazy angiotensyny w kontekście wprowadzenia do znieczulenia ogólnego. Badania doświadczalne i kliniczne” (kierownik projektu: dr Małgorzata Malinowska-Zaprzałka, Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, UMB) prowadziła badania hemodynamiczne nad łącznym stosowaniem propofolu i terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny-chinaprylem w indukowanym modelu zakrzepicy tętniczej u szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Z kolei w projekcie „Aktywność biologiczna rekombinowanych białek o właściwościach trombolityczno-zakrzepowych” (Fundacja na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny, kierownik projektu: prof. dr hab. Janusz Szemraj, Zakład Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi), dokonała oceny hemodynamicznej i hemostatycznej nowych hybryd trombolitycznych w modelu zakrzepicy i trombolizy tętniczej u szczurów normotensyjnych. W tym okresie Dr Gromotowicz-Popławska w ramach projektu: „Mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu u szczurów z cukrzycą” (kierownik projektu: prof. dr hab. Ewa Chabińska, Zakład Biofarmacji, UMB), rozpoczęła badania nad rolą aldosteronu w procesie rozwoju zakrzepicy tętniczej u szczurów z cukrzycą; ten kierunek poszukiwań Kandydatka kontynuowała po zakończeniu studiów doktoranckich, a uzyskane wyniki zostały włączone do osiągnięcia naukowego opisanego w niniejszej rozprawie habilitacyjnej.

Ocena dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora z wyłączeniem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Analiza przedstawionych danych bibliometrycznych wskazuje na dalszy znaczący rozwój naukowy Pani dr Gromotowicz-Popławskiej po uzyskaniu stopnia doktora. Na dorobek Habilitantki w tym okresie składa się 11 prac oryginalnych, 3 prace przeglądowe oraz 47 doniesień zjazdowych (w tym 9 wygłoszonych referatów oraz 2 wykłady na zaproszenie). Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 30,536 oraz 810 punktów MNiSW (wg listy z 2019 roku).

Po obronie pracy doktorskiej Habilitantka kontynuowała swój rozwój naukowy w ramach wolontariatu i współpracy naukowej z Zakładem Biofarmacji, a później jako adiunkt Zakładu Biofarmacji. **Główny nurt pracy badawczej nadal ukierunkowany był na określenie roli aldosteronu w powikłaniach zakrzepowych układu sercowo-naczyniowego.** Wyniki poszukiwań mechanizmów prozakrzepowego działania tego hormonu oraz jego wpływu na układ hemostazy w cukrzycy zostały przedstawione w publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe.

W czasie wolontariatu Habilitantka rozpoczęła także badania eksperymentalne z wykorzystaniem innego modelu zwierzęcego: cukrzycy indukowanej stroptozotocyną. We współpracy z dr Piotrem Szoką (ówczesnym doktorantem w Samodzielnej Pracowni Biofarmacji) badała wpływ adrenalektomii na proces zakrzepowy oraz mechanizmy zaburzeń hemostazy.

Kolejny kierunek badawczy dotyczył wyjaśnienia udziału aldosteronu w wywoływaniu zaburzeń mikrokrążenia skórnoego w przebiegu chorób metabolicznych oraz układu sercowo-naczyniowego. W podjętych poszukiwaniach Habilitantka wykorzystwała model oceny przepuszczalności naczyń krwionośnych skóry u szczurów zdrowych, normoglikemicznych i normotensyjnych. Model ten następnie poszerzono o szczury z cukrzycą indukowaną streptozotocyną, powyższe eksperymenty są obecnie kontynuowane w ramach pracy doktorskiej mgr Michała Aleksiejczuka, gdzie Kandydatka pełni funkcję promotora pomocniczego.

W ramach współpracy z dr inż. Teodorem Buchnerem z Zakładu Fizyki Układów Złożonych Politechniki Warszawskiej, Kandydatka podjęła się opracowania metody oraz wykonania badań kinetyki przepływu krwi i jej poszczególnych elementów morfotycznych w trakcie toczącego się procesu zakrzepowego w oparciu o zapisy uzyskane z mikroskopu konfokalnego. **Pokazuje ona wszechstronność zainteresowań badawczych Kandydatki, która sięga po interdyscyplinarne narzędzia badawcze dla kompleksowej oceny efektów aldosteronu w układzie hemostazy.**

Dowodem na nieustanne poszerzanie warsztatu badawczego jest także współpraca z prof. dr hab. Ewa Stępień z Zakładu Fizyki Medycznej i prof. dr hab. Wojciechem Piekoszewskim z Pracowni Wysokorozdzielczej Spektrometrii Masowej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Pozwoliła ona uzupełnić prowadzone eksperymenty o badania proteomiczne płytek krwi z wykorzystaniem techniki nano-LC-MALDI-TOF/TOF-MS. Powyższa metodyka badawcza została zaadoptowana do badań prowadzonych przez mgr Joannę Kasprzyk z Pracowni Wysokorozdzielczej Spektrometrii Masowej Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie Kandydatka pełni funkcję promotora pomocniczego.

Wspomniany wyżej zwierzęcy model cukrzycy indukowanej u szczura służy także aktualnie prowadzonym badaniom nad określeniem funkcji genów zidentyfikowanych w wyizolowanych płytkach krwi i mikropecherzyków oraz rolą aldosteronu w aktywacji płytek krwi w cukrzycy.

Inne kierunki poszukiwań badawczych Kandydatki obejmują ocenę *in vivo* aktywności antyoksydacyjnej enzymów umieszczonych na nanocząstkach srebra i złota w modelu uszkodzenia skóry szczura promieniowaniem UV. Badania takie realizowano m in. w ramach projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki („*Analiza potencjału antyoksydacyjnego białek immobilizowanych na nanocząsteczkach. Badania in vitro, in vivo*”); kierownik projektu: prof. dr hab. Janusz Szemraj, Zakład Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi). Otrzymane wyniki (redukcja uszkodzenia oksydacyjnego lipidów i DNA wywołanego promieniowaniem UV czy uruchamianie endogennych systemów naprawczych) dały podstawę do dalszych badań nad zastosowaniem nanocząstek srebra i złota z immobilizowanymi enzymami - katalazą i dysmutazą ponadtlenkową w leczeniu nowotworów światłozależnych i profilaktyce powikłań terapii promieniowaniem UV schorzeń dermatologicznych. Podjęta współpraca z Zakładem Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi stanowiła kontynuację wcześniejszej – z okresu przed uzyskaniem tytułu doktora. Tym razem dr Gromotowicz-Popławska była odpowiedzialna za opracowanie metodyki i przeprowadzenie części eksperymentalnej na zwierzętach z finalną oceną aktywności antyoksydacyjnej związków – kandydatów do prób klinicznych.

Kandydatka podjęła się również oceny aktywności antyoksydacyjnej innych nanocząstek, zsyntetyzowanych przez zespół prof. dr hab. Jarosława Grobelnego z Katedry Technologii i Chemii Materiałów Uniwersytetu Łódzkiego. **Opisana aktywność badawcza to kolejny przykład wszechstronności zainteresowań naukowych Kandydatki, która ciągle rozwija swoje umiejętności i doskonali warsztat badawczy.** W ramach współpracy z dr hab. Maciejem Zajkowskim z Katedry Elektroenergetyki, Optoelektroniki i Techniki Światłowej Politechniki Białostockiej, a obecnie prowadzi prace nad modyfikacją lampy UV dla dalszego jej wykorzystywania w innych modelach in vivo i in vitro.

Ważnym aspektem działalności naukowej Kandydatki jest współpraca z zespołem prof. Stefana Chłopickiego z Jagiellońskiego Centrum Rozwoju Leków w realizacji projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju – STRATEGMED: „*Farmakoterapia śródbłonna naczyń i aktywacji płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla – nowa strategia w zapobieganiu przerzutowości nowotworowej*”. Pani dr Gromotowicz-Popławska uczestniczyła w badaniach mających na celu ocenę roli płytek krwi w procesie przerzutowania. Wyniki eksperymentów prowadzonych w modelu zakrzepicy indukowanej laserem i obejmujących przyżyciową obserwację w mikroskopie konfokalnym u myszy wskazywały na powiązanie procesu przerzutowania z aktywacją płytek krwi tworzących agregaty z komórkami nowotworowymi.

Omawiając wielokierunkowy dorobek Kandydatki nie sposób nie wskazać na najnowszy obszar aktywności naukowej zainicjowany 3-miesięcznym pobytem w *Harvard Medical School* w Bostonie w ramach grantu naukowego finansowanego przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej a dotyczący określenia roli striatyn w mechanizmie prozakrzepowego działania aldosteronu. W ramach współpracy podjętej z prof. Gordonem Williamsem w 2019 roku Kandydatka prowadziła eksperymenty w laboratorium Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension (Brigham and Women's Hospital, Boston) oraz w laboratorium prof. Bruce'a Furie (Department of Hemostasis and Thrombosis, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston). Obiecujące wyniki wstępne wskazują na funkcję protekcyjną, jaką mogą pełnić te błonowe białka sygnałowe w układzie krążenia i hemostazy, a związaną z ograniczeniem prozakrzepowego działania aldosteronu. Precyzują one tym samym dalsze cele badawcze Kandydatki. Poza kontynuacją badań eksperymentalnych planuje ona rozpocząć badania kliniczne ukierunkowane na poszukiwanie skutecznej terapii przeciwzakrzepowej pacjentów z nadciśnieniem i polimorfizmem striatyn – determinującym ryzyko występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Uwagę zwraca duża liczba projektów badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych, w tym Narodowego Centrum Nauki, Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, oraz źródeł uczelnianych (pełniona funkcja: kierownik lub wykonawca). Była kierownikiem dwóch grantów: „*Mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu u szczura z cukrzycą*” finansowanego przez firmę ADAMED (lata 2018-2010); „*The role of nongenomic pathway in the mechanism aldosterone prothrombotic action*” finansowanego przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej (*Harvard Medical School*, Boston, 2019 r.) oraz trzech projektów prowadzonych w ramach działalności statutowej UMB. Poza

wspomnianym *Harvard Medical School* kandydatka podjęła szereg współprac naukowych z innymi uczelniami w kraju takimi jak Uniwersytet Jagielloński, Uniwersytet Łódzki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Politechnika Warszawska i Politechnika Białostocka. Na dzień złożenia wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego Kandydatka dokonała redakcji części metodycznej wniosku o grant do *National Institute of Health* na badania nad układem hemostazy u pacjentów z polimorfizmem genu *striatyn*.

Wyrazem uznania dla zamierzeń badawczych było przyznanie dwóch stypendiów naukowych: w ramach programu „*Wyższa jakość kształcenia*” ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz grantu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Za działalność naukową Kandydatka została wyróżniona pięcioma nagrodami naukowymi JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; otrzymała też dziewięć nagród za prezentacje ustne i plakatowe na konferencjach i kongresach naukowych.

Dr Gromotowicz-Popławska nieustannie podnosi własne kwalifikacje naukowe i zawodowe. Odbyła szereg warsztatów i szkoleń m in. z zakresu mikroskopii fluorescencyjnej, planowania i wykonywania doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych, czy na temat zwierzęcych modeli doświadczalnych. Od lat uczestniczy w zebraniach naukowo-szkoleniowych Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego i Okręgowej Izby Aptekarskiej oraz w szkoleniach ciągłych farmaceutów prowadzonych przez Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2019 roku Habilitantka rozpoczęła specjalizację w zakresie farmacji klinicznej.

Podsumowując pozostały dorobek naukowy, należy stwierdzić, że dr Gromotowicz-Popławska jest specjalistą w zakresie prowadzenia badań z wykorzystaniem eksperymentalnych modeli zakrzepicy, w aspekcie wpływu czynników endo- i egzogennych na układ krzepnięcia i fibrylizy. Cechuje ją przy tym bardzo duża aktywność naukowa, umiejętność pracy w zespole i nawiązywania współpracy naukowej z licznymi ośrodkami polskimi oraz zagranicznymi, a także doświadczenie kierowania projektami badawczymi. Należy podkreślić wysoki poziom merytoryczny prowadzonych badań i konsekwencję w realizacji założonych celów badawczych. W oparciu o analizę przedstawionego dorobku można stwierdzić, że Kandydatka podchodzi do stawianych problemów badawczych w sposób kompleksowy. Wykorzystuje szereg modeli eksperymentalnych i technik, nieraz modyfikowanych na potrzeby poszczególnych metodyk, co pozwala na uzyskanie spójnych i jednoznacznych rezultatów. Dotychczasowa aktywność badawcza została też wysoko oceniona w środowisku naukowym. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów naukowych mają potencjał aplikacyjny, ukierunkowany na optymalizację terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Gromotowicz-Popławska prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotów *Biofarmacja*, *Farmakokinetyka*, *Kosmeceutyki we współczesnej terapii*, oraz zajęcia fakultatywne w zakresie badań

przedklinicznych prowadzonych na doświadczalnych modelach zakrzepicy i trombolizy w poszukiwaniu nowych leków dla studentów kierunku farmacja, a także zajęcia *Elementy biofarmacji w kosmetologii* dla studentów kierunku kosmetologia. Szkoli słuchaczy II roku Międzynarodowych Studiów Doktoranckich i III roku Studiów Doktoranckich z zakresu *Zastosowania przeżyciowej mikroskopii konfokalnej w badaniach farmaceutycznych*. Aktywnie uczestniczy w prowadzeniu zajęć dydaktycznych z zakresu biofarmacji i farmakokinetyki stosowanej w ramach szkolenia podyplomowego dla farmaceutów specjalizujących się w farmacji aptecznej. **Wszystko to świadczy o wszechstronności Habilitantki oraz potwierdza przygotowanie do prowadzenia procesu dydaktycznego, które poszerza poprzez udział w licznych kursach i warsztatach w kraju i zagranicą.** Kandydatka uczestniczyła między innymi w warsztatach *British Pharmacological Society* z zakresu farmakokinetyki stosowanej, oraz modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego; a także w szkoleniach z innowacyjnych technik prowadzenia zajęć dydaktycznych i tutoringu w ramach współfinansowanego przez Unię Europejską projektu „*Program Zintegrowanego Rozwoju Jakości Kształcenia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku*”. Habilitantka była dotychczas opiekunem 18 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym UMB (kierunek Farmacja i Kosmetologia). **Jako opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Biofarmacji, od 2014 roku aktywnie wspiera działalność naukową studentów,** którzy prezentowali wyniki swoich badań (7 referatów ustnych) na konferencjach dla młodych naukowców i zdobywali uznanie jury konferencyjnego. Kandydatka sprawowała także opiekę merytoryczną nad studentami odbywającymi praktyki wakacyjne w ramach międzynarodowej wymiany studentów *Student Exchange Program*.

Od 2016 roku Kandydatka pełniła lub pełni funkcję promotora pomocniczego w czterech przewodach doktorskich otwartych na macierzystej uczelni jak i na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie.

Wyrazem zaangażowania Habilitantki w pracę na rzecz Wydziału jest utworzenie Samodzielnej Pracowni Biofarmacji, wraz z uzyskaniem certyfikatu Zakładu Inżynierii Genetycznej i pozwolenia na prowadzenie doświadczeń na zwierzętach modyfikowanych genetycznie (GMO). Od 2020 roku koordynuje projekt tworzenia Zakładu Radiofarmacji na Wydziale Farmaceutycznym UMB w ramach projektu budowy Białostockiego Centrum Obrazowania Molekularnego wraz z infrastrukturą do produkcji radiofarmaceutyków. Biorąc aktywny udział w życiu uczelni hospituje praktyki zawodowe dla studentów kierunku Farmacja oraz bierze udział w pracach Wydziałowego Zespołu do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia na tym kierunku; jest także członkiem Komisji Egzaminacyjnej przeprowadzającej egzamin wstępny na I rok studiów UMB. **Potwierdzeniem zaangażowania dla społeczności akademickiej jest powołanie Kandydatki na Prodziekana ds. Studenckich Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB w czerwcu 2020 roku.**

Dr Gromotowicz-Popławska brała udział w komitetach organizacyjnych trzech konferencji krajowych i jednej międzynarodowej. Jako członek komisji konkursowej oceniała prace prezentowane przez studentów na Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studenckiej Sekcji Polskiego Towarzystwa

Farmaceutycznego „*Postępy farmakoterapii personalizowanej seniorów*” (2018 r.), była także koordynatorem konkursu „*Lider Nauk Farmaceutycznych*” na najlepszą pracę doktorską w dziedzinie nauk farmaceutycznych w roku akademickim 2018/2019 na Wydziale Farmaceutycznym UMB.

Kandydatka legitymuje się też osiągnięciami w zakresie popularyzacji nauki: prowadziła wykłady z zakresu badań przedklinicznych i klinicznych w ramach *Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki*, a od 2019 roku uczestniczy w realizacji projektu edukacyjnego „*Fabryka leków - od pomysłu do produktu*” finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Jest redaktorem naukowym 23 tomów „*Wielkiej Encyklopedii Medycznej*”.

Jest członkiem Okręgowej Izby Aptekarskiej, należy także do szeregu towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne; Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – Sekcja Kardiologii Eksperymentalnej; European Society of Cardiology).

Wniosek końcowy

Pani dr Gromotowicz-Popławska posiada cenny dorobek naukowy o wysokiej wartości współczynnika wpływu IF i znaczącej liczbie cytowań. Prezentacja jej dokonań wskazuje na dynamiczny rozwój, a także dociekliwość naukową i umiejętność prowadzenia szerokiej i wielokierunkowej współpracy badawczej. Uznanie budzi nowoczesny warsztat metodyczny oraz doświadczenie pracy badawczej w szeregu projektach krajowych i międzynarodowych. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że zarówno całokształt dotychczasowych osiągnięć naukowych oraz dydaktyczno-organizacyjnych Pani dr Anny Gromotowicz-Popławskiej jak i przedstawiona dokumentacja zasługuje na poparcie wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne w świetle kryteriów zawartych w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (z późn. zm.). W związku z powyższym, wnoszę o dopuszczenie dr n. farm. Anny Gromotowicz-Popławskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

ADIUNKT
Zakładu Biofarmacji
Katedry Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Magdalena Jasiriska-Stroschein
Dr hab. n. farm. Magdalena Jasiriska-Stroschein