



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W  
POZNANIU

KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI FIZYCZNEJ I FARMAKOKINETYKI

Adres: ul. Święcickiego 6.  
60-781 Poznań  
mkaraz@ump.edu.pl

tel 0-618546432  
fax 0-618546430

Poznań, 10.01.2021 r.

### Recenzja

**w postępowaniu habilitacyjnym Pani Doktor Nauk Farmaceutycznych Anny Gromotowicz-Popławskiej, ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

Ocenę przygotowano w odpowiedzi na pismo z dn. 10 listopada 2020 r. przesłane przez Dziekana Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, a ocenę całościowego dorobku Kandydatki oparto na podstawie Art. 219. Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020, art. 219).

#### 1. Przebieg pracy zawodowej

Pani dr Anna Gromotowicz-Popławska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W roku 2006 uzyskała tytuł mgr. farmacji na podstawie pracy magisterskiej przygotowanej w Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku i rozpoczęła studia doktoranckie w Samodzielnej Pracowni Biofarmacji. W tym samym roku uzyskała dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie Chemii kosmetycznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej.

W roku 2010 Kandydatka obroniła na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pracę doktorską pt. „*Mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu u szczura*”. W latach 2010-2014, jako wolontariusz, brała udział w pracy naukowej

Zakładu Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od roku 2014 do chwili obecnej jest zatrudniona w tymże Zakładzie na stanowisku adiunkta. W 2019 r. rozpoczęła specjalizację z farmacji klinicznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W 2020 r. została powołana przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na Prodziekana ds. Studenckich.

Warto tutaj podkreślić, że w 2019 r. Kandydatka odbyła trzymiesięczny staż w Harvard Medical School (Boston, USA), podczas którego w laboratoriach Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension oraz Department of Hemostasis and Thrombosis realizowała projekt badawczy pt.: „The role of nongenomic pathway in the mechanism of aldosterone prothrombotic action”. Realizowała również wiele zadań badawczych wspieranych w ramach projektów finansowanych ze źródeł zewnętrznych (KBN, NCN, NCBiR, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Fundacja na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny, Narodowa Agencja Wymiany Akademickiej), pełniąc funkcję kierownika oraz wykonawcy tych projektów. Habilitantka podczas swojej dotychczasowej pracy zawodowej brała udział w licznych szkoleniach w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych, które z pewnością przełożyły się na wymiar prac badawczych, które zaprezentowała w niniejszym postępowaniu. Była laureatką trzech Nagród Naukowych przyznawanych przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w uznaniu działalności naukowej, a także laureatką wielu nagród za prezentacje prac naukowych na konferencjach.

## **2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego**

Habilitantka zgodnie z wymaganiami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020, art. 219), jako osiągnięcie naukowe przedstawiła monotematyczny cykl sześciu prac (H.1–H.6) pt. „*Efekty działania aldosteronu w układzie hemostazy - od badań in vitro i ex vivo do badań przyżyciowych w zwierzęcych modelach zakrzepicy*”, omówiony w sposób uporządkowany w załączonym Autoreferacie. Cykl obejmuje prace powstałe w latach 2015–2019. Wszystkie z prac były zamieszczone w punktowanych czasopismach naukowych, co przełożyło się na sumaryczny współczynnik oddziaływania IF prezentowanego osiągnięcia naukowego równy 16,106. Dr Anna Gromotowicz-Popławska otrzymane wyniki opublikowała w uznanych czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej, takich jak Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (IF=2,350), Thrombosis Research (IF=2,650), Experimental Biology and Medicine (IF=2,688), Journal of Physiology and Pharmacology (IF=2,544), czy Vascular Pharmacology (IF=3,330). Habilitantka przedstawiła wymagane ustawowo oświadczenia współautorów co do zakresu

prowadzonych prac, opisała także Swój udział w publikacjach zgłoszonych do osiągnięcia naukowego świadczący o Jej wiodącej roli w planowaniu profilu badań, pracach badawczych, interpretacji otrzymanych wyników oraz ich dyskusji.

Zebrane w cyklu prace przedstawiają wyniki kompleksowych badań, które miały zweryfikować postawioną przez Habilitantkę hipotezę, wg której aldosteron jest odpowiedzialny za zmiany w układzie hemostazy, prowadzące do procesów zakrzepowych, a w mechanizm jego działania zaangażowane są obok receptorów mineralokortykoidowych (MR) także inne receptory i szlaki niegenomowe. Badania realizowano na modelach zwierzęcych, zarówno z użyciem zwierząt zdrowych (publikacje H.2, H.4, H.6), jak i zwierząt z indukowanym procesem patologicznym (publikacje H.1, H.5), co miało na celu określenie mechanizmu wpływu odpowiednio krótkotrwałego i chronicznego wzrostu stężenia aldosteronu na układ hemostazy i proces zakrzepowy.

W publikacji H.2 Habilitantka przedstawiła wyniki badań oceniających rolę receptora angiotensynowego AT1 w mechanizmie prozakrzepowego działania aldosteronu. Habilitantka zastosowała model zakrzepicy żyłnej indukowanej podwiązaniem żyły głównej dolnej u zdrowych szczurów, którym podawany był hormon. Przeprowadzone badania wykazały, że podanie przed infuzją aldosteronu antagonisty receptora AT1 - walsartanu ograniczało proces zakrzepowy porównywalnie do podania antagonisty receptora MR - eplerenonu. Pozwoliło to na wysnucie wniosku, że mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu związany jest z aktywacją zarówno receptora MR, jak i receptora angiotensynowego AT1.

Publikacja H.6 zawiera wyniki badań mechanizmu prozakrzepowego działania aldosteronu w kilku modelach zakrzepicy, różniących się czynnikami indukującymi zakrzep i miejscem jego indukcji, zarówno u szczurów, jak i u myszy. Habilitantka stwierdziła, że efekty działania hormonu na płytki krwi, układ krzepnięcia, fibrynolizę i śródbłonek naczyniowy pojawiają się równolegle, co może potęgować proces zakrzepowy. Wskazała też na udział szlaków niegenomowych w mechanizmie prozakrzepowego działania aldosteronu.

Niejednoznaczne wyniki badań dotyczących roli płytek krwi w mechanizmie prozakrzepowego działania aldosteronu skłoniły Habilitantkę do przeprowadzenia eksperymentów z użyciem techniki Western-blot, która wykazała obecność receptora MR we frakcji cytozolowej i błonowej płytek krwi szczura. Kontynuując ten kierunek badań, w publikacji H.4 Habilitantka przedstawiła wyniki analizy proteomicznej mającej na celu jakościową i ilościową identyfikację białek błonowej i cytozolowej frakcji płytkowej, które mogą być odpowiedzialne za prozakrzepowy potencjał płytek krwi w odpowiedzi na aldosteron. Wykonane z użyciem nowoczesnej techniki nano-LC-MALDI-TOF/TOF-MS

badania proteomu wykazały, że obserwowane różnice w aktywacji płytek krwi przez aldosteron w warunkach *in vivo* i *in vitro* mogą wynikać z ich zróżnicowanego fenotypu. Habilitantka wskazała również, że lokalizacja receptora MR we frakcji błonowej płytek krwi może odpowiadać za niegenomowy mechanizm aktywacji płytek przez aldosteron.

Publikacje H.1 i H.5 dotyczą badań w modelu zakrzepicy tętniczej u szczura z cukrzycą indukowaną streptozotocyną i ocena chronicznego podania antagonisty receptora MR - eplerenonu na różne składowe hemostazy i na funkcję wazomotoryczną naczyń krwionośnych. Jak Habilitantka zaznaczyła w formułowych wnioskach, chroniczny wzrost stężenia aldosteronu towarzyszący cukrzycy odpowiedzialny jest za zaburzenia w układzie hemostazy i zaburzenia kurczliwości naczyń, co może prowadzić do incydentów zakrzepowo-zatorowych. Wykazała także, że korzyści kliniczne stosowania antagonistów receptora MR mogą być związane z wielokierunkowym ograniczeniem niekorzystnych efektów aldosteronu w układzie hemostazy.

Prezentowany cykl prac doskonale uzupełnia publikacja pogładowa H.3, stanowiąca przegląd najnowszych badań eksperymentalnych i klinicznych dotyczących roli różnych receptorów w mechanizmie działania aldosteronu. Habilitantka przedstawia w niej strategię ograniczania niekorzystnego działania hormonu i wskazuje antagonistów receptora MR nowej generacji jako leki, które mogą przyczynić się do zwiększenia skuteczności terapii chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zaplanowane przez Habilitantkę badania zostały dobrze przeprowadzone i ciekawie zinterpretowane, co znalazło odzwierciedlenie w cyklu 6 spójnych tematycznie artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki. Do realizacji części badawczej Habilitantka wykorzystwała wiele nowoczesnych technik badawczych (m.in. mikroskopia konfokalna, analiza proteomiczna, metoda real-time PCR, tromboelastometria, nano-LC-MALDI-TOF/TOF-MS). Na podkreślenie zasługuje złożoność każdego z badań, a ich jakość została już potwierdzona przez fakt ich opublikowania w bardzo dobrych, recenzowanych czasopismach.

Posiadane doświadczenie badawcze oraz wiedza w zakresie projektowania różnorodnych modeli zakrzepicy oraz oceny parametrów hemostatycznych i hemodynamicznych związanych z procesem zakrzepowym sprawia, że można zaliczyć Habilitantkę do specjalistów o uznanej pozycji zarówno w środowisku akademickim, jak i klinicznym.

### **3. Ocena aktywności naukowej**

Całkowity dorobek naukowy Pani dr Anny Gromotowicz-Popławskiej, wg analizy bibliometrycznej Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na dzień złożenia

dokumentów o szczęście postępowania habilitacyjnego obejmuje: 28 prac naukowych o łącznej punktacji IF = 50,654, co odpowiada 1480 punktom MNiSW zgodnie z listą z 2019 r. Dorobek habilitacyjny zgłoszony przez Kandydatkę jako osiągnięcie naukowe obejmuje cykl sześciu publikacji (5 prac oryginalnych i 1 praca pogładowa) o współczynniku oddziaływania 16,106 i sumarycznej wartości punktów MNiSW 265 (450 zgodnie z listą z 2019 r.). Obok dorobku zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego, Kandydatka legitymuje się dorobkiem naukowym prac niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego o współczynniku oddziaływania 38,049 i wartości sumarycznej punktów MNiSW 658. Liczba cytowań prac z udziałem Habilitantki wg Web of Science wynosi 117, a współczynnik Hirscha 7. Kandydatka prezentowała wyniki badań na 33 krajowych i 26 międzynarodowych konferencjach naukowych.

Kandydatka, już w początkowym okresie swojego rozwoju zawodowego miała możliwość pracy pod opieką uznanych naukowców, co przełożyło się nie tylko na dorobek badawczy, ale także dalszą drogę Jej rozwoju naukowego. Pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. Ewy Chabielskiej rozwijała swoje zainteresowania badawcze w obszarze zagadnień związanych z zaburzeniami hemostazy w stanach patologicznych układu sercowo-naczyniowego. Badała również wpływ zabiegów chirurgicznych na stężenie aldosteronu we krwi zdrowych zwierząt w odniesieniu do powikłań zakrzepowych w okresie operacyjnym i pooperacyjnym. Istotność prowadzonych badań i ich aspekty kliniczne zostały docenione zarówno w środowisku naukowym, jak i lekarskim, czego dowodem było stypendium naukowe dla najlepszego projektu w ramach programu „Wyższa jakość kształcenia” przyznane ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, a także grant naukowy przyznany przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne na kontynuację badań nad aldosteronem. W efekcie zdobytej wiedzy i umiejętności w zakresie prowadzonych badań hemostazy u zwierząt Kandydatka w roku 2010 obroniła pracę doktorską pt. *„Mechanizm prozakrzepowego działania aldosteronu u szczura”*. W tym miejscu warto podkreślić, że wyniki badań będących tematem rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w dwóch pracach oryginalnych i jednej pracy pogładowej.

Habilitantka brała również udział w badaniach dotyczących roli aldosteronu w procesie zakrzepowym u szczura z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym i znaczenia podwójnej blokady układu RAA w ograniczaniu niekorzystnego działania aldosteronu. Umiejętności Kandydatki w zakresie indukcji zakrzepicy oraz pomiaru parametrów hemodynamicznych i hemostatycznych były ważnym elementem realizacji trzech grantów naukowych (dwa

finansowane przez MNiSW, jeden przez Fundację na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny), w których dr Gromotowicz-Popławska uczestniczyła jako wykonawca.

Z przedstawionych danych wynika, że aktywność naukowa Kandydatki w okresie rozwoju zawodowego przed uzyskaniem stopnia doktora była wyrażona całkowitym dorobkiem naukowym o współczynniku oddziaływania IF 7,513 i 100 punktów MNiSW (320 wg punktacji zgodnej z listą z 2019 r.).

Przystępując do oceny dorobku naukowego Kandydatki po uzyskaniu przez Nią stopnia doktora, należy zwrócić uwagę na fakt, że przez okres 2010-2014 brała udział w badaniach naukowych w Zakładzie Biofarmacji na zasadzie wolontariatu. W początkowym okresie działalności naukowej po doktoracie, co oczywiste, Habilitantka kontynuowała badania dotyczące aldosteronu, głównie w odniesieniu do jego prozakrzepowego działania, a także mechanizmu wpływu adrenalektomii na układ hemostazy w cukrzycy u szczurów. Z czasem w dorobku Kandydatki widać Jej wiodącą rolę w odniesieniu do budowania i rozwijania koncepcji badań, przeprowadzenia prac eksperymentalnych oraz w analizie otrzymanych wyników. Nowymi wątkami w pracach badawczych dr Anny Gromotowicz-Popławskiej były badania nad rolą aldosteronu w mikrokrążeniu skóry, opracowanie metodyki badań kinetyki przepływu krwi i jej elementów morfotycznych w trakcie toczącego się procesu zakrzepowego z zastosowaniem mikroskopu konfokalnego, czy badania proteomiczne płytek krwi. Warto zaznaczyć, że rozszerzenie głównego nurtu badań poświęconych roli aldosteronu w powikłaniach zakrzepowych układu sercowo-naczyniowego było możliwe w efekcie nawiązanej przez Habilitantkę współpracy międzydziedzinowej, m.in. z Zakładem Fizyki Układów Złożonych Politechniki Warszawskiej, czy z jednostkami Uniwersytetu Jagiellońskiego, ale także odbytych przez Nią szkoleń. Umiejętności obsługi unikalnej infrastruktury badawczej, doświadczenie w pracy ze zwierzętami oraz specjalistyczna wiedza Kandydatki przełożyły się na Jej działalność ekspercką, realizowaną w postaci promotorstwa pomocniczego w przewodach doktorskich, czy udziału w licznych projektach. Należy do nich projekt finansowany przez NCBiR dotyczący roli płytek krwi w procesie przerzutowania, czy projekt finansowany przez NCN, dotyczący aktywności antyoksydacyjnej enzymów umieszczonych na nanocząstkach srebra i złota w modelu uszkodzenia skóry szczura promieniowaniem UV. Nowym kierunkiem badań podjętym przez Habilitantkę, jest ocena roli striatyn, które są białkami sygnałowymi pośredniczącymi w niegenomowych efektach aldosteronu w układzie sercowo-naczyniowym. Na realizację tych badań Kandydatka otrzymała grant naukowy finansowany przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej, który realizowała podczas 3-miesięcznego pobytu w Harvard Medical School w Bostonie we współpracy z prof. Gordonem

Williamsem. Ten nowy, niezwykle obiecujący kierunek badawczy, który ma być kontynuowany w aspekcie badań klinicznych nad rolą striatyn w powikłaniach zakrzepowych u pacjentów z nadciśnieniem w populacji polskiej i amerykańskiej, bez wątpienia może przyczynić się do opracowania skutecznej terapii przeciwzakrzepowej.

Podsumowując, dorobek naukowy Kandydatki w okresie po uzyskaniu doktoratu, bez prac zgłoszonych do osiągnięcia habilitacyjnego, obejmuje 11 prac oryginalnych oraz 3 prace poglądowe. Należy podkreślić, że w okresie po doktoracie, Habilitantka znacząco podwyższyła swój dorobek naukowy (IF 46,642) w porównaniu do okresu realizacji doktoratu (IF 7,513), co istotnie realizując badania z wykorzystaniem wielu różnorodnych, nowatorskich technik badawczych.

Podsumowując, ocenę dorobku naukowego ze szczególnym uwzględnieniem prac zgłoszonych do osiągnięcia habilitacyjnego należy zaznaczyć wysoki poziom naukowy badań prowadzonych przez Habilitantkę, ich pionierskość, ale też potencjał aplikacyjny. Zaprezentowane przez dr Annę Gromotowicz-Popławską przyszłe plany badawcze są w pełni uzasadnione i stanowią o dojrzałości naukowej i samodzielności Habilitantki.

#### **4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Habilitantka przygotowała i prowadzi zajęcia dla kierunku Farmacja z przedmiotów: Biofarmacja, Kosmeceutyki we współczesnej terapii, Farmakokinetyka, a także dla kierunku Kosmetologia z przedmiotu: Elementy biofarmacji w kosmetologii. Ponadto, jest odpowiedzialna za przygotowanie i prowadzenie seminariów i ćwiczeń dla studentów studiów doktoranckich, również międzynarodowych. Na uwagę zasługuje opracowanie i prowadzenie przez Nią zajęć fakultatywnych dla studentów farmacji oraz wykładów w ramach kursów specjalizacyjnych dla farmaceutów. Ważną pozycją w dorobku dydaktycznym Habilitantki jest pełnienie funkcji opiekuna Studenckiego Koła Naukowego, działającego przy Zakładzie Biofarmacji, którego członkowie aktywnie biorą udział w licznych krajowych i międzynarodowych konferencjach, zdobywając nagrody za prezentacje swoich wyników. Habilitantka pełniła też funkcję promotora 18 prac magisterskich na kierunku Farmacja i Kosmetologia, była recenzentem 12 prac magisterskich oraz opiekunem praktyk wakacyjnych studentów zagranicznych. Jest promotorem pomocniczym w czterech przewodach doktorskich, przy czym jeden z nich jest realizowany na Uniwersytecie Jagiellońskim. Dr Anna Gromotowicz-Popławska brała udział w licznych kursach, szkoleniach i warsztatach, co z pewnością przelożyło się na zdobycie wiedzy, pozwalającej na prowadzenie zajęć dydaktycznych o tak szerokim profilu.

Ważnym elementem działalności organizacyjnej Habilitantki jest Jej udział w Wydziałowym Zespole do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia oraz w Wydziałowym Zespole hospitującym praktyki zawodowe na kierunku Farmacja. Jest również koordynatorem projektu tworzenia Zakładu Radiofarmacji na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dodatkowo Kandydatka była członkiem Komisji Egzaminacyjnej przeprowadzającej egzamin wstępny na I rok studiów, brała udział w zespołach konkursowych oceniających prace naukowe, była członkiem zespołów redakcyjnych oraz komitetów organizacyjnych konferencji krajowych i międzynarodowych, a także recenzentem 11 manuskryptów w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Obecnie jest członkiem wielu krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych, przy czym w dwóch z nich pełni rolę sekretarza. W Jej dorobku są również znaczące osiągnięcia popularyzujące naukę w środowisku licealistów oraz w ramach Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki.

## **5. Podsumowanie oceny i wnioski końcowe**

Podsumowując, chciałabym podkreślić, iż wysoko oceniam profil badań prowadzonych przez Panią dr Annę Gromotowicz-Popławską w odniesieniu do ich wartości naukowej, ale przede wszystkim potencjalnego znaczenia klinicznego w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Innowacyjny charakter badań zrealizowanych przez Habilitantkę z użyciem innowacyjnej infrastruktury badawczej świadczy o umiejętności wykorzystania wiedzy międzyobszarowej, bardzo dobrej organizacji pracy i szybkiej zdolności realizacji nowych wyzwań badawczych.

W oparciu o ocenę dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego, a także dostarczonych informacji o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym, stwierdzam, że dokumenty przedstawione do oceny, spełniają ustawowe wymogi stawiane Kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wnoszę zatem, do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o dopuszczenie Pani dr Anny Gromotowicz-Popławskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz popieram i pozytywnie opiniuję wniosek Habilitantki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Marta Karaźniewicz-Łada