

Prof. dr. hab. med. Adrian Chabowski

Kierownik Zakładu Fizjologii

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Recenzja

Osiągnięć naukowych, w rozumieniu ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauki, art.219 ust.1 pkt.2, oraz istotnej aktywności naukowej, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt.3 w/w ustawy, wykonana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne dr n biol. Agnieszki Śmieszek.

Przedstawione dokumenty: 1) kopia dyplomu potwierdzającego uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk biologicznych, 2) wykaz opublikowanych prac naukowych potwierdzony przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, 3) autoreferat, 4) wykaz publikacji naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe oraz dokumentacja pozostałych osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych, w tym działań popularyzujących naukę pozwalają na zapoznanie się z przebiegiem rozwoju naukowego i umożliwiają wydanie opinii dotyczącej postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dane bibliograficzne

Dr n. biol. Agnieszka Śmieszek uzyskała tytuł magistra biologii w 2005 r., na Akademii Rolniczej we Wrocławiu, a następnie, w 2012 r, stopień naukowy doktora nauk biologicznych, w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Od 2013 r. do 2017 r. Habilitantka była asystentem, w Katedrze Higieny

Środowiska i Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, a od 2017 r. do chwili obecnej jest adiunktem w Katedrze Biologii Eksperymentalnej, Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedmiotem oceny osiągnięcia naukowego jest cykl 6 prac badawczo-naukowych, opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych o łącznym współczynniku oddziaływania wynoszącym 20,388 i punktacji MNiSW równej 260 (zgodnie z wykazem punktów MNiSW w danym roku publikacji). Habilitantka przedłożyła oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim oraz charakterystykę bibliometryczną w/w prac potwierdzoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Oceniane prace naukowe są logicznie ze sobą powiązane, eksplorujące istotne zagadnienia złożonych zależności pomiędzy działaniem metforminy a jej wpływem na komórki progenitorowe oraz pobudzanie właściwości pro-regeneracyjnych. Dr n. biol. Agnieszka Śmieszek jest pierwszym autorem w przedstawionych do oceny osiągnięcia naukowego publikacjach, a jej istotny wkład został także potwierdzony przez innych współautorów. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane po otrzymaniu stopnia doktora nauk biologicznych (tj. latach 2015-2019):

1. Agnieszka Śmieszek, Aleksandra Czyrek, Katarzyna Basinska, Justyna Trynda, Aneta Skaradzińska, Anna Siudzińska, Monika Marędzia, Krzysztof Marycz. Effect of Metformin on Viability, Morphology, and Ultrastructure of Mouse Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Balb/3T3 Embryonic Fibroblast Cell Line. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 769402
2. Agnieszka Śmieszek, Katarzyna Basińska, Klaudia Chrzastek, Krzysztof Marycz. In Vitro and In Vivo Effects of Metformin on Osteopontin Expression in Mice Adipose-Derived Multipotent Stromal Cells and Adipose Tissue. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 814896
3. Agnieszka Śmieszek, Zuzanna Stręk, Katarzyna Kornicka, Jakub Grzesiak, Christine Weiss, Krzysztof Marycz. Antioxidant and Anti-Senescence Effect of Metformin on Mouse Olfactory Ensheathing Cells (mOECs) May Be Associated with Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels—An Ex Vivo Study. *Int J Mol Sci.* 2017 Apr; 18(4): 872

4. Agnieszka Śmieszek, Krzysztof A. Tomaszewski, Katarzyna Kornicka, Krzysztof Marycz. Metformin Promotes Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stromal Cells and Exerts Pro-Osteogenic Effect Stimulating Bone Regeneration. *J Clin Med*. 2018 Dec; 7(12): 482
5. Agnieszka Śmieszek, Joanna Szydlarska, Aleksandra Mucha, Martyna Chrapiec, Krzysztof Marycz. Enhanced cytocompatibility and osteoinductive properties of sol-gel-derived silica/zirconium dioxide coatings by metformin functionalization. *J Biomater Appl* . 2017 Nov;32(5):570-586.
6. Agnieszka Smieszek, Katarzyna Kornicka, Jolanta Szłapka-Kosarzewska, Peter Androvic, Lukas Valihrach, Lucie Langerova, Eva Rohlova, Mikael Kubista, Krzysztof Marycz. Metformin Increases Proliferative Activity and Viability of Multipotent Stromal Stem Cells Isolated from Adipose Tissue Derived from Horses with Equine Metabolic Syndrome. *Cells*. 2019 Feb; 8(2): 80.

Należy wyraźnie podkreślić, że wybrane prace są bardzo spójne tematycznie i we wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem (i w 5 autorem korespondencyjnym), co wskazuje, na wiodącą rolę Autora w przedstawionych badaniach. Tematyka przedstawionych prac koncentruje się na ocenie znaczenia metforminy w szeroko rozumianej medycynie regeneracyjnej.

W pierwszej pracy oryginalnej Habilitantka przedstawiła wyniki badań oceniających możliwość wpływu metforminy na wybrane komórki progenitorowe izolowane ze szpiku kostnego (mBMSC) i tkanki tłuszczowej (mASC). W ramach przeprowadzonych badań wykazano, że działanie metforminy, w sposób zależny od czasu ekspozycji i dawki, poprzez między innymi, wzrost ekspresji kaspazy 3 jest pro- apoptotyczne i anty-proliferacyjne, w efekcie obniżające żywotność w/w komórek. Kolejnym osiągnięciem badawczym Habilitantki było wykazanie wpływu metforminy na metabolizm komórek ASC i ich potencjalne zdolności różnicowania się w komórki kościotwórcze. Osteogeny potencjał tego leku oceniany był zarówno w warunkach *in vitro* jak i w modelu zwierzęcym. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania wskazały na istnienie możliwości regulacji różnicowania się komórek macierzystych (pluripotencjalnych) w kierunku komórek kościotwórczych, a także istotnego wpływu metforminy na potencjał regeneracyjny uszkodzonej tkanki kostnej. Dodatkowo stwierdzono wpływ hamujący na aktywność osteoklastów, co łącznie może wskazywać, że terapia metforminą może wzmacniać właściwą przebudowę tkanki kostnej. Kolejna publikacja Habilitantki jest kontynuacją badań związanych z osteogenymi

właściami metforminy, ale z zastosowaniem powłok tlenkowych (cyrkonowo-krzemionkowych). Wskazano, że metformina uwalniana z w/w powierzchni wpływa na poprawę adhezji, proliferację komórek wzmagając prawidłowy wzrost i strukturę komórek hASC. Podobnie rolę metforminy w działaniu pro-proliferacyjnym oceniono również wykorzystując multipotentne komórki stromalne izolowane z tkanki tłuszczowej koni z syndromem metabolicznym (eqASC-EMS). Habilitantka oprócz w/w wpływu na aktywność cytofizjologiczną wykazała również bardzo istotny wpływ na metabolizm charakteryzujący się między innymi wzrostem ilości i aktywności mitochondria oraz redukcją stresu oksydacyjnego, między innymi wskutek zmniejszenia produkcji ROS i NO i wzrost aktywności SOD.

Podsumowując, dr n. biol. Agnieszka Śmieszek kompetentnie formułuje hipotezy badawcze oraz właściwie dobiera narzędzia do ich weryfikacji, przy zastosowaniu odpowiednich metod badawczych i statystycznych. Przedstawione **osiągnięcia naukowe oceniam jednoznacznie pozytywnie** a opublikowane prace świadczą o wysokich umiejętnościach badawczo naukowych Habilitantki.

Ocena istotnej aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr n. biol. Agnieszki Śmieszek obejmuje 56 publikacji wyróżnionych w bazie Journal Citation Reports o łącznym wskaźniku oddziaływania Impact Factor (IF) 163,414 i punktacji sumarycznej MNiSW równej 2775; liczba cytowań 744, bez autocytowań 572, indeks Hirsha 16 (według bazy Web of Science, dane przedstawione przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu).

Bogaty dorobek publikacyjny Habilitantki, można usystematyzować ze względu na poruszaną tematykę badawczą, obejmując:

- prace badawczo-naukowe związane z tematyką zmian aktywności i cech morfogenetycznych komórek kostnych
- prace badawczo-naukowe z zakresu oceny roli białek morfogenetycznych kości, w tym chondrocytów
- prace badawczo-naukowe związane z oceną ekspresji genów kodujących główne składniki macierzy zewnątrzkomórkowej

- prace badawczo-naukowe związane z oceną wpływu biomateriałów umożliwiających regenerację tkanek in situ

Należy podkreślić wysoką spójność tematyki badawczej, wysokie walory naukowe oraz rozpoznawalność w środowisku naukowym, na co wskazują wyniki cytowań prac naukowych Habilitantki. Innym istotnym elementem, który należy wyróżnić jest wysoka możliwość translacji uzyskanych wyników z badań podstawowych do badań klinicznych czy zastosowań terapeutycznych. Jednoznacznym dowodem potwierdzającym jest zarówno zgłoszenie patentowe (P.433753) jak i uzyskany patent (PCT/IB2015/ 057834).

Przedstawiając informacje o wykazywaniu się **istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni** Habilitantka wskazała między innymi, że w latach 2012-2015 oraz 2017-2018 była zatrudniona we Wrocławskie Centrum Badań EIT+ spółka z o.o., gdzie prowadziła badania między innymi cytotoxyczności w zakresie biomateriałów wspomagających procesy naprawy i gojenia się uszkodzeń tkanki kostnej. W kolejnych pracach w ramach w/w Centrum Habilitantka, wykorzystując techniki hodowli komórkowych i biologii molekularnej prowadziła ocenę potencjału regeneracyjnego embrionalno-podobnych komórek macierzystych, a wynikiem było zgłoszenie patentowe (P.433753). W 2017r dr n biol. Agnieszka Śmieszek odbyła staż naukowy w Laboratorium Ekspresji Genów (Centrum Biotechnologii i Biomedycyny Akademii Nauk Uniwersytetu im. Karola w Vestec (BIOCEV). W trakcie stażu naukowego Habilitantka zapoznała się z nowoczesnymi technikami analizy transkryptomu (sekwencjonowanie nowej generacji/NGS). Dr n biol. Agnieszka Śmieszek brała także udział w licznych krajowych i zagranicznych szkoleniach i kursach metodologicznych podnoszących kompetencje zawodowe (np. „Detekcja SNP w oparciu o techniki PCR” czy „Hands-on qPCR”). Dodatkowo, Habilitantka jest współautorem licznych prezentacji badań naukowych opublikowanych w postaci streszczeń z kongresów/zjazdów krajowych i międzynarodowych.

Dr n biol. Agnieszka Śmieszek, nie była i nie jest kierownikiem projektów badawczo-naukowych finansowanych ze źródeł zewnętrznych (np. Narodowego Centrum Nauki, Narodowego Centrum Badań i Rozwoju i/lub Fundacji na Rzecz Nauki). W przedstawionej dokumentacji, wskazała na **kierowanie zadaniem badawczym w projekcie finansowanym przez Polską Agencję Rozwoju Przedsiębiorczości oraz pełnienie licznych funkcji wykonawcy (np. w projektach Komitetu Badań Naukowych) lub głównego wykonawcy**

w projektach **OPUS 10** oraz **Harmonia 9**. Niewątpliwie, pożądanym jest większe zaangażowanie Habilitantki w pozyskiwanie funduszy na własne badania naukowe.

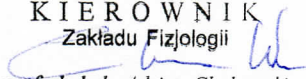
Podsumowując, dotychczasowy dorobek badawczo-naukowy dr n biol. Agnieszki Śmieszek jest wyróżniający i spełniający kryteria do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, co obiektywnie potwierdzają przedstawione dane bibliometryczne przedstawione przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Działalność **dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzująca naukę lub sztukę** Habilitantki to między innymi prowadzenie licznych zajęć dla studentów kierunku Biologia, Biologia Człowieka i Bioinformatyka. Dodatkowo, Dr Agnieszka Śmieszek prowadzi zajęcia dla doktorantów Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Należy podkreślić, że Habilitantka była/jest opiekunem naukowym: prac licencjackich, magisterskich, Interdyscyplinarnego Koła Naukowego Biomedyków i opiekunem pomocniczym w przewodzie doktorskim. Dodatkowo dr Agnieszka Śmieszek jest członkiem Rady Programowej kierunku Biologia i Biologia Człowieka, Komisji ds. przeciwdziałania dyskryminacji czy zespołu ds. strategii Centrum Biologii Doświadczalnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Jest recenzentem w renomowanych czasopismach naukowych (np. *Cancers* o współczynniku oddziaływania $IF=6.126$) czy wniosków grantowych dla Polsko-Amerykańskiej Fundacji Fulbrighta.

Wniosek końcowy

Podsumowując przebieg dotychczasowej pracy badawczo-naukowej udokumentowanej osiągnięciami naukowymi oraz przedstawioną działalnością dydaktyczno-organizacyjną dr n. biol. Agnieszki Śmieszek potwierdzam bardzo dobre podstawy prawidłowego rozwoju naukowego. Uwzględniając jednocześnie pozytywną merytoryczną ocenę wartości osiągnięcia naukowego, przedstawionego jako cykl spójnych tematycznie 6 prac badawczych, stwierdzam, że Habilitantka spełnia warunki formalne określone ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2020 poz. 85 ze zm.; Dz. U. z 2021 poz. 478) do uzyskania stopnia doktora habilitowanego **nauk nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne** i zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, o nadanie dr n biol. Agnieszki Śmieszek stopnia doktora habilitowanego.

Białystok, 10.06.2021

K I E R O W N I K
Zakładu Fizjologii

prof. dr hab. Adrian Chabowski