KATEDRA I ZAKŁAD PATOFIZJOLOGII
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
tel.: +48-81-448-65-00
fax: +48-81-448-65-01
kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar
stanislaw.czuczwar@pan.pl

Recenzja dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Anny Ronowskiej z Zakładu Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Dr Anna Ronowska uzyskała tytuł magistra biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku w roku 2003. W latach 2003-2008 została zakwalifikowana na studia doktoranckie w dyscyplinie biologia medyczna i w ostatnim roku studiów obroniła rozprawę doktorską pod kierunkiem prof. Andrzeja Szutowicza. Jeszcze przed ukończeniem studiów doktoranckich (w r. 2007) została zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej (Katedra Biochemii Klinicznej) a od roku 2010 pracuje w tymże Zakładzie na stanowisku adiunkta. Warto jest podkreślić, iż w r. 2019 ukończyła podyplomowe studia zawodowe w zakresie analityki medycznej.

Dane bibliometryczne

Habilitantka ma w dorobku 25 prac pełnotekstowych w zdecydowanej większości oryginalnych, z których 4 ukazały się drukiem przed obroną rozprawy doktorskiej. Jedna z nich ukazała się jako rozdział w monografii. W czterech publikacjach jest pierwszym autorem, przy czym w jednej z nich pełni rolę autora korespondencyjnego. Sumaryczny współczynnik wpływu (sumaryczny IF) prac Habilitantki wynosi 70,251. Przed obroną rozprawy doktorskiej wyniósł on 12,137 a więc został istotnie powiększony przed uzyskaniem stopnia doktora habilitowanego. Należy zdecydowanie zaznaczyć, iż średni IF zbliża się do wartości 3, co oznacza, że wszystkie publikacje Habilitantki ukazały się w znaczących czasopismach międzynarodowych. Według bazy Web of Science (Core Collection) liczba cytacji publikacji dr Ronowskiej wynosi 409 (345 bez autocytacji; dane na

dzień 20.05.2020), przy czym istotny odsetek przypada na Jej pierwszą publikację pod nazwiskiem panieńskim (Ludwiczak). Współczynnik Hirscha, określający zakres cytowania wszystkich publikacji, osiągnął moim zdaniem znaczącą wartość równą 9.

Osiągnięcie habilitacyjne

W skład osiągnięcia habilitacyjnego wchodzi 5 publikacji (4 oryginalne i jedna przeglądowa) o współczynnikach wpływu zawartych w granicach 3,601-4,028 (współczynniki wpływu określałem na podstawie roku publikacji). Średni IF osiągnął b. wysoką wartość 3,821. Przytoczone dane bibliometryczne wskazują, iż prace składające się na osiągnięcie habilitacyjne zostały opublikowane w znaczących czasopismach międzynarodowych. W 3 publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej – drugim oraz w jednej znajduje się w środku stawki autorów. Wszyscy współautorzy potwierdzili istotny udział Habilitantki w tworzeniu koncepcji prac i planowaniu doświadczeń, także w pracach, w których Jej pozycja na liście autorów nie jest znacząca.

Habilitantka bardzo dobrze uzasadniła istniejące powiązania pomiędzy zgłoszonymi pracami, wskazując główny wspólny czynnik a mianowicie mechanizm wczesnego uszkodzenia neuronów cholinergicznych i ewentualny udział w nim hamowania metabolicznego przepływu actetylo-CoA poprzez cykl kwasów trójkarboksylowych a także przez drogi syntezy acetylocholiny.

Publikacja nr 1 (Ronowska et al., Neurochem Int., 2010;56:143-151)

Wyniki wskazują na szereg istotnych zależności stwierdzonych podczas badania zdepolaryzowanych komórek SN56. M.in. stwierdzono, iż depolaryzacja prowadzi do transportowania dokomórkowego jonów cynku, co jest związane z hamowaniem dehydrogenazy pirogronianowej oraz enzymów cyklu kwasów trójkarboksylowych. Konsekwencją hamowania dehydrogenazy pirogronianowej jest spadek mitochondrialnego acetylo-CoA (m.in. substrat do syntezy acetylocholiny) i w konsekwencji obniżenie jego stężenia w cytoplazmie, co prowadzi do zmniejszenia tempa syntezy acetylocholiny i spadku jej poziomu oraz uwalniania. W związku z powyższym Habilitantka słusznie konkluduje, iż odpowiednie stężenie acetylo-CoA w mitochondriach jest gwarantem przetrwania neuronów cholinergicznych w warunkach cytotoksyczności a stężenie acetylo-CoA w cytoplazmie warunkuje ich zdolność do prawidłowego neuroprzekaźnictwa.

Publikacja nr 2 (Bielarczyk et al., J Alzheimers Dis., 2015;48:1083-1094)

Wyniki tej pracy dotyczą eksperymentów przeprowadzonych na myszach transgenicznych, u których dochodzi do przyspieszonej syntezy i akumulacji beta-amyloidu w mózgu w wieku 14-16 miesięcy. Okazało się, że w neuronach dochodzi do obniżenia poziomu mitochondrialnego i cytoplazmatycznego acetylo-CoA. Jednak ten efekt nie jest zależny od hamowania aktywności dehydrogenazy piorgronianowej. Obserwowano także spadki uwalniania acetylocholiny .Wyniki tej publikacji wskazują jednoznacznie, iż spadek stężenia acetylo-CoA w neuronach może być pierwszym zwiastunem neurodegeneracji w chorobie Alzheimera.

Publikacja nr 3 (Ronowska et al., Nutr Neurosci., 2019;Jul 22:1-11)

Habiltantka oceniała wpływ pirofosforanu tiaminy, kofaktora zaangażowanego w prawidłowe funkcjonowanie dekarboksylazy pirogronianowej i tym samym syntezę acetylo-CoA, w komórkach SN56 z przewagą ekspresji fenotypu cholinergicznego. Wyniki wskazują, iż wysoko zróżnicowane komórki cholinergiczne posiadają większą wrażliwość na niedobory pirofosforanu tiaminy prowadzące do redukcji stężenia acetylo-CoA w mitochondriach. W wyniku tego dochodzi do zaburzenia ich funkcji na tle spadku stężenia acetylocholiny. Co ciekawe, nie uległa zmianie aktywność acetylocholintransferazy. Tym samym niedobór pirofosforanu tiaminy zwiększa wrażliwość neuronów cholinergicznych na ekscytotoksyczny efekt jonów cynku.

Publikacja nr 4 (Cichorek et al., J Cancer Res Clin Oncol., 2019;145:165-169)

Badania neurotoksyczności cholinergicznej przeprowadzono na ludzkich komórkach linii SHSY5Y, które uważane są za model neuroblastoma. Przetestowano nowe pochodne akrydyny, z których działaniem cholinotoskycznym wykazał się związek 14-ART. Wyniki badań wskazują, iż substancja ta powodowała spadek żywotności wysoko zróżnicowanych komórek cholinergicznych na drodze spadku aktywności dekarboksylazy pirogronianowej i enzymów cyklu kwasów trójkarboksylowych.

Publikacja nr 5 (Ronowska et al., Front Cell Neurosci., 2018;10:12-16)

W oparciu o piśmiennictwo z włączeniem własnych wyników, Habilitantka opublikowała pracę przeglądową na temat rozmieszczenia acetylo-CoA i jego skutków w mózgu prawidłowym i patologicznym. Dr Ronowska szczegółowo opisuje zaburzenia w syntezie acetylocholiny na skutek działania czynników neurotoksycznych wywołujących zaburzenia metabolizmu acetylo-CoA.

Kierunki prowadzonych badań

Oprócz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego, Habilitantka uczestniczyła w badaniach oceniających cytotoksyczny wpływ ksenobiotyków i substancji endogennych na neurony i mikroglej. Łącznie Habilitantka jest współautorem 8 publikacji w tym zakresie, w jednej z nich zajmuje pozycje senioralną (aczkolwiek nie jest autorem korespondencyjnym) a w pozostałych znajduje się w środku stawki autorów. Cztery publikacje są pracami przeglądowymi. Bardzo interesujące są wyniki porównujące odpowiedź komórek neuronalnych (SN56) i komórek mikrogleju (N9) na czynniki cytotoksyczne. Po dodaniu do hodowli bakteryjnego lipopolisacharydu , komórki mikrogleju zareagowały kilkukrotnym wzrostem uwalniania tlenku azotu i kilkudziesięciokrotnym uwalnianiem prozapalnych cytokin. Prowadziło to do istotnej redukcji stężenia acetylo-CoA związanego z zahamowaniem enzymatycznym (m.in. dekarboksylazy pirogronianowej). Komórki SN56 nie reagowały na bakteryjny lipopolisacharyd i dopiero zastosowanie egzogennego wolnego rodnika NO/NOO^- prowadziło do zahamowania przemian energetycznych i nasilonej śmiertelności tych komórek. Autorzy słusznie konkludują, iż obniżona podatność komórek N9 na egzogenny tlenek azotu jest prawdopodobnie związana z ich niewielkim zużyciem energii.

Habilitantka brała także udział w badaniach zmierzających do określenia roli kanałów wapniowych w neurotoksyczności cynku. Badania te ukazały się w 3 publikacjach. M.in. wykazano, iż jony cynku wchodzą do wnętrza komórek neuronalnych przez zależne od potencjału kanały wapniowe, prowadząc do zwiększenia stężenia jonów wapnia w przedziale cytoplazmatycznym. W sumie powoduje to zahamowanie metabolizmu acetylo-CoA. Doświadczenia z zastosowaniem antagonistów kanałów wapniowych wykazały, iż główną rolę w powyższym efekcie odgrywają kanały typu L. Ponadto udowodniono, iż związane z jonami cynku jest obniżenie stężenia N-acetylo-L-asparaginianu w mitochondriach komórek neuronalnych.

Należy także wspomnieć o dwóch publikacjach z udziałem Habilitantki, w których poruszono kwestie molekularnych markerów w diagnostyce nowotworów oraz scharakteryzowano efekty pochodnych akrydyny/akrydonu na trzech liniach komórek nowotworowych. W odniesieniu do pierwszego zagadnienia scharakteryzowano ekspresję genu CAV1 u 50 pacjentów z rakiem jelita grubego. Stwierdzono korelację pomiędzy zwiększoną ekspresją i głębokością inwazyjności guza nowotworowego. Wyniki drugiej publikacji wskazują na dobre efekty przeciwnowotworowe akrydyny sprzęgniętej z tuftsyną, która jako jedyny związek spośród wielu badanych zmniejszała żywotność komórek nowotworowych dwóch linii – ludzkiego neuroblastoma i czerniaka niemalenotycznego. W większych stężeniach (ponad 0,1 mmol/L) związek ten także był aktywny wobec komórek czerniaka melanotycznego.

Działalność dydaktyczno-organizacyjna oraz ekspercka

Habilitantka posiada duże doświadczenie dydaktyczne, prowadząc zajęcia ze studentami polskimi i anglojęzycznymi. M.in. prowadziła ćwiczenia i seminaria z diagnostyki laboratoryjnej dla studentów III i IV roku na kierunku lekarskim w latach 2004-2016, a od roku 2017 prowadzi je dla studentów III roku. Od kilkunastu lat prowadzi analogiczne zajęcia dla studentów anglojęzycznych. Bierze także udział w dydaktyce z zakresu diagnostyki laboratoryjnej dla studentów na kierunku analityka medyczna, dietetyka a także ratownictwo medyczne. Ponad 10 lat prowadzi kształcenie specjalizacyjne dla diagnostów laboratoryjnych.

W ramach działalności organizacyjnej dr Ronowskiej należy wymienić przewodniczenie komitetowi organizacyjnemu XII Międzynarodowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badania Układu Nerwowego (Gdańsk, 2015). Na tymże Zjeździe Habilitantka zorganizowała sesję tematyczną „Amyloid-beta: cause or outcome of neurodegeneration?”. Ponadto w r. 2018 była organizatorką kolejnej sesji tematycznej „New biomarkers in neurodegenerative diseases” podczas III Kongresu Polskich Bionauk – BIO2018. Wchodziła również w skład Zarządu Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego.

Jako ekspert recenzowała 3 publikacje zgłoszone do druku – dwie w Acta Neurobiologiae Experimentalis i jedną w Natural Product Research. Pełniła ponadto funkcję promotora pomocniczego.

Uzyskane granty zewnętrzne (pozauczelniane)

Habilitantka realizowała jako kierownik dwa granty zewnętrzne „Juventus plus" przyznane w drodze konkursu przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Ponadto, jako wykonawca, brała udział w realizacji dwóch grantów NCN oraz projektu finansowanego przez Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka.

Współpraca naukowa i staże naukowe

Dr Ronowska legitymuje się owocną współpracą z zagranicznymi jednostkami naukowymi. Należy wymienić Wydział Chemii Uniwersytetu w Conception (Chile), we współpracy z którym ukazały się trzy publikacje poświęcone efektom związków wanadu na neuronalne komórki cholinergiczne. Poza tym współpracowała z Instytutem Badania Mózgu Paula Flechsiga na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Lipsku w ramach krótkiego stażu podoktorskiego. Na bazie tej współpracy powstała publikacja dotycząca zaburzeń metabolizmu acetylo-CoA w mysim modelu choroby Alzheimera. Habilitantka współpracowała także na bazie projektu NCN Opus z Katedrą Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej, oceniając potencjalne związki przeciwnowotworowe z grupy akrydyny/akrydonu.

Uzyskane nagrody i wyróżnienia

Habilitantka otrzymała szereg nagród za swą działalność naukową. Składają się na nie Nagrody Zespołowe JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (w liczbie siedmiu), nagroda JM Rektora za rozprawę doktorską oraz trzy granty podróżne na uczestnictwo w konferencjach międzynarodowych. Jest także laureatką Zespołowej Nagrody Dydaktycznej przyznaj przez JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wnioski końcowe

Habilitantka posiada zwarty dorobek naukowy o wysokich parametrach naukometrycznych, co świadczy o bardzo dobrej jakości czasopism, w których ukazały się publikacje z Jej współautorstwem. Oświadczenia współautorów publikacji składających się na

osiągnięcie habilitacyjne wskazują dobitnie na znaczący wkład koncepcyjny Habilitantki w istotę przeprowadzonych badań a także istotną rolę w dyskusji otrzymanych wyników. Liczba cytacji artykułów Habilitantki jest także istotnym elementem jakościowym Jej dorobku i wskazuje na wpływ Jej badań na rozwój nauki światowej. Na uwagę zasługuje duży dorobek dydaktyczny dr Ronowskiej a także Jej osiągnięcia organizacyjne. W ocenie tych ostatnich szczególną uwagę trzeba zwrócić na fakt, iż Habilitantka stoi dopiero u progu samodzielnej kariery naukowej. Podsumowując, moja opinia końcowa jest ze wszech miar pozytywna i w związku z tym uważam, iż dr Anna Ronowska powinna zostać dobuszczona do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Patofizjologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. Stanisław Czuczwar

Lublin, 2021-02-19