



**Uniwersytet Medyczny
Katedra i Zakład Biochemii
Medycznej w Łodzi**

1

Łódź, 20.11.2014

Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej oraz wskazanego osiągnięcia naukowego doktor nauk medycznych dr Magdaleny Boncler kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dane osobowe

Dr Magdalena Boncler po uzyskaniu świadectwa dojrzałości rozpoczęła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego kierunku – biologia, specjalność ekologia. W 1994 r ukończyła studia na Uniwersytecie Łódzkim uzyskując tytuł magistra, specjalność ekologia broniąc pracę magisterską „Flora naczyniowa wsi Chojne” pod promotorstwem prof. dr hab. A.U. Warcholińskiej w Zakładzie Ekologii Roślin i Fitosocjologii Katedry Botaniki, Instytutu Ekologii i Ochrony Środowiska. Wyniki swojej pracy opublikowała w Sieradzkim Roczniku Muzealnym (1995-1996) W tym samym roku rozpoczęła pracę w Akademii Medycznej w Pracowni Biologii Molekularnej Instytutu Pediatrii pod kierownictwem dr hab. Henryka Witasa na stanowisku młodszego specjalisty. W rok później w 1995 rozpoczęła pracę w Szpitalu Barlickiego w Samodzielnej Pracowni Zaburzeń Krwi przekształconej w Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej początkowo jako starszy referent techniczny w zakresie biologii, starszy referent inżynieryjno-techniczny, następnie staszy referent techniczny. W 2002 na Uniwersytecie Medycznym kontynuowała pracę jako starszy specjalista naukowo-techniczny, od 2004 jako asystent, a od 2007 roku do chwili obecnej jako adiunkt. Pracę doktorską zatytułowaną „Czy polimorfizm sekwencji tandemowych glikoproteiny Ib może warunkować zróżnicowaną osobniczo odpowiedź płytek na działanie czynników aktywujących” obroniła w 2002 r. Promotorem pracy był prof. dr hab. Cezary Watała. Na wniosek Rady Krajowej Diagnostów Laboratoryjnych w 2003 r uzyskała prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego.

Dr Magda Boncler poszerzała swoją wiedzę i warsztat badawczy uczestnicząc i uczestniczy w kilku projektach finansowanych przez KBN, MNiI, NCN raz jako kierownik: MNiMW NN

401213934 w latach 2008-2010 „Badanie podłoża molekularnego oddziaływań izoform białka C-reaktywnego z płytkami krwi i białkami osocza”, 6 razy jako wykonawca: KBN 4P05B 05614 (1998-2000) „Poszukiwanie możliwych uwarunkowań molekularnych zmienionej reaktywności i funkcji płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2”, KBN 4P05A 01316 (1999-2001) „Czy polimorfizm sekwencji tandemowych glikoproteiny Ib może warunkować zróżnicowaną osobniczo odpowiedź płytek na działanie czynników aktywujących? – Wieloparametrowa analiza reaktywności płytek krwi w wybranych stanach klinicznych” – grant promotorski, KBN 3P05B 10222 (2002-2005) „Molekularne mechanizmy osłabionej wrażliwości lub oporności na aspirynę w wybranych stanach klinicznych”, MNiI 2P05A (2005-2008) „Udział fibrynogenu i fibronektyny w gojeniu zawału mięśnia sercowego myszy”, MNiSW NN 405 180335 (2009-2011) „Udział wybranych czynników środowiskowych w kształtowaniu efektywności przeciwpłytkowego działania kwasu acetylosalicylowego – rola hipercholesteronemii i stanów zapalnych” NCN 2012/06/międzynarodowego/NZ5/00069 (2013-2016) „Czy postranslacyjne nieenzymatyczne modyfikacje białek płytkowych wpływają na adhezję płytek do śródbłonna w warunkach znaczącej hiperglikemii? Cukrzyca jako podłoże miażdżycy wynikającej z glikacji i glikooksydacji białek”, 2 projektów międzynarodowych: NATO Collaborative Linkage CBP. NUKR.CLG 981884 (2004-2007) Novel agents for limiting endothelial injury in diabetes mellitus”, UE; UDA-POIG.01.03.01-10-129/08-00 (2009-2012) “Production of polyphenol extracts of plant origin with antiplatelet and cardioprotective properties- FLAVOPIRYNA”, projektu Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej program IMMUNO (1999-2000) „Badanie roli polimorfizmów glikoprotein płytkowych i białek układu hemostazy w etiopatogenezie choroby zakrzepowej”, 4 projektów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi których była kierownikiem.

Dr. Magdalena Boncler była recenzentem pracy oryginalnej w Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008

Działalność dydaktyczna i organizacyjna:

Kandydatka od 2004 r. prowadziła i prowadzi ćwiczenia z przedmiotu „Metodologia poznania naukowego dla studentów Zdrowia Publicznego (2004/2008), Dietetyki (2007/2008), „Zasady Prowadzenia Badań naukowych” dla studentów Zdrowia Publicznego (2008/2009) Medycyny Ratunkowej (2007/2008), „Metodologii Badań Naukowych” dla studentów II stopnia Medycyna Ratunkowa i Zarządzanie Kryzysowe”(2008-2014), „Metodologia poznania naukowego.Ochrona własności intelektualnej” dla studentów Dietetyki (2008-2014), Ratownictwa medycznego (2009/2011), „Metodologii badań” studentów II stopnia kierunku Dietetyka (2009/2010), „Diagnostyka Laboratoryjna „ dla studentów II stopnia kierunku Dietetyka (2009/2011), „Technologie informacyjne” dla studentów kierunku Socjologia (2010-2013), studentów II stopnia Położnictwo (2013/2014), studentów kierunku Lekarski (2013/2014), kierunku Lekarsko-Dentystycznego

(2013/2014). Dr Magdalena Boncler oprócz ćwiczeń prowadzi i prowadziła wykłady dla studentów Uniwersytetu Medycznego: „Zasady prowadzenia badań naukowych” dla studentów niestacjonarnych Zdrowie Publiczne (2004-2008), „Metodologia poznania naukowego” dla studentów niestacjonarnych kierunku Dietetyka (2007/2008), niestacjonarnych Ratownictwo Medyczne (2010/2012), „Metodologia badań” dla studentów Techniki Dentystyczne (2009/2010), studentów kierunku Lekarsko-Dentystyczny (fakultet) (2013/2014). Habilitantka prowadziła również w latach 2006/2007 zajęcia ćwiczeniowe „Applied Physiology” dla studentów zagranicznych Division of Studies in English Language (6-year Medical Course).

W latach 1997-2004 dr Magdalena Boncler brała czynny udział w organizacji cieszącej się dużym zainteresowaniem ogólnopolskiej konferencji naukowej INTERN-HEMOSTAZA organizowanej przez Zakład Krzepnięcia Krwi KDL UM w Łodzi.

Nagrody i wyróżnienia:

Działalność naukowa kandydatki została nagrodzona w 1999r grantem podróznym międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH Waszyngton USA), 2006 r Nagrodą Zespołową ministra Zdrowia za cykl publikacji, 2012 r nagrodą dydaktyczną Rektora U.M. w Łodzi, w latach 2010,2011,2013 zbiorowymi nagrodami naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego.

Działalność naukowa

Rozpoczynając swoją karierę naukową w Pracowni Biologii Molekularnej dr Magdalena Boncler poznawała nowe, pracochłonne i trudne techniki biologii molekularnej, wykorzystując je w analizie molekularnych podstaw chorób uwarunkowanych genetycznie min. cukrzyca, mukowicydozy. W trakcie pracy w Pracowni Biologii Molekularnej Habilitanta zaczęła współpracę z prof. dr hab. Cezarym Watałą zajmując się analizą wpływu nieenzymatycznej glikozylacji i glkoksydacji hemoglobiny na jej właściwości u pacjentów z cukrzycą.

Przewodnim tematem badań Dr Magdaleny Boncler od początku swojej kariery naukowej w Zakładzie Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi była i jest biologia i funkcja w szerokim aspekcie płytek krwi w patofizjologii chorób (mechanizmy zachodzących w nich transdukcji sygnałów, molekularne uwarunkowania zmienionej reaktywności i funkcji płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2, polimorfizmy glikoprotein płytkowych i ich znaczenie w zindywidualizowanej odpowiedzi płytek krwi na działanie czynników aktywujących i inhibitorów, molekularne mechanizmy zróżnicowanej wrażliwości/oporności płytek na ASA, mechanizmy molekularne oddziaływania płytek krwi z białkiem C-reaktywnym, przeciwplatek i kardioprotekcyjne działanie związków pochodzenia roślinnego) białko c-reaktywne jego oddziaływanie z płytkami i białkami osocza co stanowi przedmiot wskazanego osiągnięcia naukowego

habilitacji doktor Magdaleny Boncler, oraz metodologia prowadzenia badań naukowych w naukach biomedycznych.

Badania mechanizmów zachodzących w płytkach krwi transdukcji sygnałów zakończyły się kilkoma publikacjami; badaniami zdrowych ochotników u których analizowano spontaniczną aktywację płytek w obecności EDTA (antykoagulant) prowadzącą do wzrostu płynności błon lipidowych w konsekwencji zmian w strukturze glikoprotein (*Watała i wsp., Platelets 1998*), anestetyku – prokainy która przeciwnie zmniejszała płynność błony komórkowej, a w konsekwencji efektywnie hamowała aktywację płytek krwi, reakcję uwalniania i mobilizację jonów wapnia z ziarnistości wewnątrzpłytkowych (*Watała i wsp., Thromb Res 1999*). U pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano, że oddziaływanie niektórych składników osocza (np. nieenzymatycznie modyfikowanych LDL) z płytkami krwi prowadzi do zwiększenia wolnych rodników w stymulowanych płytkach krwi oraz przyczynia się do upośledzenia ich funkcji, odpowiadając tym samym za szczególną podatność płytek krwi na aktywację i agregację (*Watała i wsp., Diabetol Pol 1998a*). Aktywacja płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 prowadzi do wzmożonego przekształcania kwasu arachidonowego m.in. w tromboksan.

(*Watała i wsp., Diabetol Pol 1998b*).

Realizując badania „*Poszukiwane możliwości uwarunkowań molekularnych zmienionej reaktywności i funkcji płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2*” analizowała związek między płynnością błon płytkowych a mobilizacją wewnątrzpłytkowego wapnia i uwalnianiem jonów wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych do cytoplazmy płytek u pacjentów z cukrzycą (*Watała i wsp., Eur J Haematol 1998*), wykazując korelację pomiędzy wyższym poziomem wewnątrzkomórkowego wolnego wapnia w obecności prokainy a obniżoną płynnością błony lipidowej płytek pacjentów z cukrzycą wykazując, że czynnikami decydującymi o nadwrażliwości płytek w cukrzycy są składniki błon płytkowych, które przyczyniają się do modyfikacji struktury i właściwości biofizycznych błon komórkowych, a także do nasilonej mobilizacji jonów wapnia w płytkach krwi. (*Watała i wsp., Platelets 1999*). W innych pracach (*Med. Sci Mon 1999; Diabetol Pol 1999*) wykazała u pacjentów z cukrzycą typu 2 i osób bez tej choroby, że polimorfizm 20210G/A regionu 3'-UTR genu protrombiny nie był istotnie powiązany z nasiloną trombinogenezą obserwowaną wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.

W tym samym okresie powstały prace metodologiczne z zakresu analizy płytek krwi techniką cytometrii przepływowej w których realizacji dr Magda Boncler była zaangażowana (*Boncler i wsp., Med Sci Mon 1998, Watała i wsp., Med. Sci Mon 1999*).

Kolejny etap w rozwoju naukowym (1998–2002) dr Magdalena Boncler poświęciła na analizę korelacji występowania określonych alleli polimorficznych genów kodujących podjednostkę α glikoproteiny Ib płytkowego receptora dla czynnika von Willebrandta (GPIb-IX-V) z osobniczo zależną odpowiedzią płytek na działanie czynników aktywujących oraz wpływu tychże polimorfizmów na skuteczność działania antagonistów glikoproteiny Ib α w hamowaniu aktywacji

płytek krwi. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę rozprawy doktorskiej, której promotorem był prof. dr hab. C. Watała. W ramach pracy dr Magdalena Boncler analizowała występowanie polimorfizmów genów VNTR i HPA-2 w badaniach zdrowych dawców krwi, pacjentów z cukrzycą typu 2 i pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. W pracy *Boncler i wsp. (Diag Lab 1999)* habilitantka w celu wyjaśnienia przyczyn zróżnicowanej odpowiedzi fenotypowej w zakresie dysfunkcji układu hemostazy u pacjentów z powikłaniami naczyniowym podjęła próbę określiła częstości występowania różnych wariantów polimorficznych PI^A (w cząsteczce glikoproteiny IIIa) i VNTR (w cząsteczce GPIIb) u pacjentów z chorobą wieńcową i zdrowych dawców populacji Polski. W kolejnej pracy, (*Platelets 2001*) której jest współautorem analizując polimorfizmy trzech kluczowych glikoprotein płytkowych, GPIa ($^{807}C/T$), GPIIIa ($PI^{A1/A2}$) i GPIb (VNTR i HPA-2) u pacjentów po zabiegach wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych wykazała korelację pomiędzy zwiększoną reaktywnością płytek krwi a polimorfizmem $^{807}C/T$ w cząsteczce GPIa oraz polimorfizmem $PI^{A1/A2}$ w cząsteczce GPIIIa.

Kolejnym nurtem zainteresowań habilitantki było poszukiwanie leku przeciwplateletowego jakimi są antagoniści receptorów płytkowych, takie jak receptor dla fibrynogenu (GPIIb/IIIa). W pracy *Różalskiego i wsp. (Biochem Pharm 2001)* analizie poddany był wpływ inhibitora receptora dla fibrynogenu, GR144053F, oraz antagonisty ligandu GPIb, tj. czynnika von Willebranda, ATA, na reaktywność płytek krwi, wykorzystując różne modele aktywacji płytek i rozmaite metody oceny czynności tych komórek. ATA, z jednej strony, skutecznie hamował adhezję i agregację płytek krwi, a jednocześnie wzmacniał degranulację płytek krwi i reakcję uwalniania. Z kolei, GR144053F okazał się silnym inhibitorem funkcji płytek krwi (aktywacji płytek, degranulacji, wiązania fibrynogenu, agregacji), zdolnym również do hamowania aktywacji płytek wywoływanej przez ATA.

Efektom realizacji grantu promotorskiego, który stanowił podstawę pracy doktorskiej, którą obroniła w 2002 były dwie prace. W pierwszej (*Boncler i wsp., Thromb Res 2001*) wykazała, że stosowanie 15-nukleotydowego aptameru dla trombiny moduluje jej proteolityczną aktywność, niezależnie od wielkości substratów białkowych. Uzyskany wynik ma praktyczne wykorzystanie stosowania aptameru w celu hamowania aktywności enzymatycznej trombiny związanej z generacją fibryny w końcowym etapie kaskady krzepnięcia, jak i do blokowania oddziaływań trombiny z płytkowym receptorem trombiny, PAR-1, w drugiej analizowano znaczenie dwóch polimorfizmów płytkowej glikoproteiny Ib, VNTR i Thr/Met¹⁴⁵, w reaktywności płytek krwi i ich wrażliwości na ATA (*Boncler i wsp., J Mol Med 2002*).

We współpracy z Kliniką Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedry Pediatrii, oraz Kliniką Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii powstały 2 prace w których Habilitantka analizowała polimorfizmy genów- uznanych jako czynniki ryzyka chorób naczyniowo-sercowych. W pierwszej (*Int J Cardiol 2001*) analizowała częstość występowania allelu

P1^{A2} w cząsteczce płytkowej GPIIb, ze szczególnym uwzględnieniem dzieci z sinicą po zastosowaniu zmodyfikowanego zespolenia systemowo-płucnego (MBTS), wykazując brak związku fenotypowo-genotypowego z z ryzykiem zakrzepicy. W drugiej (*Pol Przegl Kardiol 2003*), polimorfizm genu VNTR u pacjentów z chorobą wieńcową wykazując, że badany polimorfizm zależny od płci czynnikiem ryzyka niestabilnej choroby wieńcowej w populacji polskiej.

W dwóch następnych publikacjach analizowała działanie antagonistów płytek krwi. W jednej z nich (*Luzak i wsp., Acta Bioch Pol 2003*) badała hamowanie przez peptyd DGEA odpowiedzi płytek krwi na kolagen, w drugiej (*Thromb Res 2003*) wpływu ATA na funkcje płytek krwi rejestrowane przy użyciu PFA-100TM.

Kolejny etap w karierze Habilitantki dotyczył analizy molekularnych mechanizmów osłabionej wrażliwości lub oporności płytek krwi na aspirynę. W pracy *Watały i wsp. (Thromb Res 2004)* próbowała korelować parametry kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę typu 2, z wrażliwością płytek pacjentów z cukrzycą typu 2 na działanie ASA wykazując, że obniżona odpowiedź płytek krwi na ASA może być częściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą typu 2. W ramach badań wraz z zespołem prof.dr hab. C. Watały weryfikowała znaczenie hipercholesterolemii w kształtowaniu oporności płytek krwi na ASA, wykazując (*Biochim Biophys Acta 2007*) wpływ profilu lipidowego na odpowiedź płytek krwi na ASA, jak również na podatność płytek krwi na zależne od ASA zmiany, z kolei w pracy *Luzak i wsp. (Eur J Pharmacol 2011)* wpływ leczenia atorwastatyną na wrażliwość płytek krwi na ASA u pacjentów z hipercholesterolemią. Współpraca z prof. I.B. Zawodnikiem (Białoruska Akademia Nauk w Grodnie) zaowocowała publikacją (*Zawodnik i wsp. Pharmacol Rep 2009*) opartą na analizie, która wykazała, że pochodne kwasu salicylowego i acetylosalicylowego wyróżniają się mniejszą aktywnością przeciwplatekową w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego, pomimo wyższego – w przypadku niektórych z nich, powinowactwa do białek osocza lub składników błonowych i porównywalnej zdolności do acetylacji wolnych grup aminowych białek. Publikacja *Boncler i wsp. (Thromb Res 2007)* w której dr M.Boncler jest pierwszym autorem odpowiedziała na to pytanie i zapoczątkowała niezależny tor badań dotyczących CRP.

Dr Magdalena Boncler uczestniczyła aktywnie w realizacji projektu „FLAWOPIRYNA”, którego celem było wyselekcjonowanie trzech preparatów pochodzenia roślinnego o właściwościach przeciwplatekowych i kardioprotekcyjnych. Wyniki badań w projekcie opublikowano w 4 artykułach naukowych isą przedmiotem 2 zgłoszeń patentowych.

Habilitantka jest autorem kilku prac metodycznych (*Diag Lab 2010*), która została wykorzystana do weryfikacji standardowej, kolorymetrycznej metody Griessa do analizy wytwarzania tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłonna stymulowane agonistami, (*J Pharmacol Toxicol Methods 2014*) w której porównywano dwie metody badania żywotności komórek, PrestoBlue i MTT w ocenie cytotoksyczności dwóch ekstraktów pochodzenia roślinnego, (*Nowak i wsp., Blood Coagul*

Fibrinolysis 2014) porównywano pięć płytek polistyrenowych stosowanych w doświadczeniach ELISA do badania oddziaływań biologicznych.

Wiedzę botaniczną wykorzystwała Pani Doktor w sporządzeniu listy taksonów roślin nasiennych (*Spermatophyta*), wykorzystywanych w badaniach płytek krwi na podstawie przeglądu danych literaturowych pochodzących z okresu ostatniego 50-lecia (1962–2011) (*Boncler i wsp., Postępy Hig Med Dośw 2013*).

Habilitantka brała czynny udział w 7 krajowych kursach i szkoleniach oraz jednym zagranicznych doskonaląc swój warsztat badawczy w zakresie technik filtracyjnych, elektroforetycznych wykorzystywanych w badaniu kwasów nukleinowych, cytometrii przepływowej, procedur i technik stosowanych na zwierzętach laboratoryjnych. Ponadto brała i bierze czynny udział w opiece nad laboratoryjną częścią pracy dwóch prac doktorskich.

Podsumowując dorobek naukowy dr Magdy Boncler jest spójny, oryginalny i nowatorski, o wysokiej wartości poznawczej, co umożliwiło publikacje w renomowanych czasopismach naukowych. Kandydatka jest autorem i współautorem 44 pozycji literaturowych, w tym 33 opublikowanych prac oryginalnych, 11 prac poglądowych, 7 rozdziałów w książce oraz 55 streszczeń, referatów i komunikatów zjazdowych (w tym 31 zagranicznych). Całkowity Impact factor prac wynosi 37,809 punktów, natomiast jako pierwszy autor – 15,835 punktów. Ogólna liczba punktów MNiSW prac w których dr Magda Boncler jest autorem i współautorem wyniosła 404 pkt, w tym jako pierwszy autor 172 pkt. Łączna ilość cytowani wynosi 244 (ISI Web of Science) indeks Hirscha 10, 455 (Scopus), indeks Hirscha 13. Swoje badania prowadziła w ramach 7 projektów KBN, MNiI, NCN w tym raz jako kierownik, ponadto w projekcie FLAVOPIRYNA” Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej program IMMUNO.

Ocena wskazanego osiągnięcia naukowego „Oddziaływanie białka C-reaktywnego z płytkami krwi i białkami osocza” będąca podstawą ubiegania się stopień doktora habilitowanego.

Na rozprawę habilitacyjną dr Magdy Boncler pt. „Oddziaływanie białka C-reaktywnego z płytkami krwi i białkami osocza” składa się 5 tematycznie spójnych oryginalnych i 2 przeglądowych publikacji naukowych o łącznym Impact Factor 9,182, 100 punktach MNiSW, w których 74% to bezpośredni udział habilitantki. Potwierdzają to współautorzy prac w swoich oświadczeniach. Tematem przewodnim badań było C-reaktywne i jego oddziaływanie z białkami osocza i płytkami krwi. Białko CRP jest białkiem ostrej fazy wytwarzanym w wątrobie w odpowiedzi na wszelkie stany zapalne dziejące się w organizmie, czułym, ale nieswoistym markerem zapaleń, zakażeń, uszkodzenia

i martwicy tkanek. Stężenie CRP zwykle koreluje z aktywnością i rozległością procesu zapalnego. Uważa się, że odgrywa bardzo ważną rolę w powstawaniu i rozwoju chorób układu krążenia uczestnicząc w procesie powstawania blaszki miażdżycowej. Białko C-reaktywne jest białkiem rodziny pentraksyn, które obok wysokiej konserwatywności ewolucyjnej, charakteryzują się cykliczną, multimericzną strukturą i zdolnością do wiązania ligandów w reakcjach zależnych od jonów wapnia. W natywnej postaci CRP jest pentamerem syntetyzowanym głównie w wątrobie i uwalnianym do krążenia. Zdolność wiązania CRP do fosfocholiny, wchodzącej w skład wielu błon biologicznych czy polisacharydów bakteryjnych, oraz oddziaływania CRP z receptorami Fc gamma RI i RII, występującymi na powierzchni komórek fagocytycznych, pozwala na sprawowanie jego głównej funkcji biologicznej, jaką jest uczestnictwo w odpowiedzi immunologicznej. Połączenie CRP z ligandem/receptorem prowadzi bowiem do aktywacji układu dopełniacza i uruchomienia procesu fagocytozy. Występuje w postaci natywnej i modyfikowanej: monomerów, pentamerów różniących się między sobą właściwościami fizykochemicznymi, antygenowością i aktywnością biologiczną wpływając na funkcję wielu komórek w ustroju, takich jak monocyty, neutrofile, komórki śródbłonna naczyniowego, progenitorowe komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich czy płytki krwi. Poznanie mechanizmów modulacji funkcji płytek krwi przez białko CRP jest bardzo istotne z punktu widzenia rozwoju terapii przeciwzapalnej i przeciwplatekowej w badaniach stosowanych.

W pierwszej pracy recenzowanego cyklu *Boncler i wsp., Thromb Res 2007* Habilitanka analizowała wpływ wybranych czynników środowiskowych, takich jak stany zapalne, na kształtowanie wrażliwości płytek krwi na działanie ASA w czasie leczenia przeciwplatekowego wykazując na układach modelowych nasilenie działania ASA pod wpływem białka C-reaktywnego w hamowaniu aktywacji i agregacji płytek krwi stymulowanych kolagenem oraz znaczące obniżenie wiązania fibrynogenu do płytek krwi stymulowanych ADP, wskazując na udział receptora $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa).

Kolejna praca eksperymentalna dotyczy poznania mechanizmów oddziaływania płytek krwi z powstałym na drodze dysocjacji pentameru CRP modyfikowanym CRP (mCRP) *in vivo* (*Boncler i wsp., Pharmacol Rep 2011*). Habilitanka wykazała udział receptorów płytkowych kompleksu GPIb-V-IX w wiązaniu czynnika von Willebranda i trombiny do płytek krwi, będąc mediatores interakcji płytki krwi-mCRP, prowadzących do wzrostu aktywacji, adhezji i agregacji płytek krwi. Poczynione obserwacje analizowanych procesów wskazując, że obok utrzymania homeostazy są istotne w odpowiedzi przeciwbakteryjnej organizmu, indukcji procesu zapalnego i w procesie naprawy tkanek. Na podstawie analizy oddziaływań rekombinowanej ludzkiej glikoproteiny Iba z mCRP dr Magdalena Boncler określiła funkcję kompleksu GPIb-V-IX jako liganda dla mCRP. Wykazała, że udział mCRP w regulacji funkcji płytek krwi ogranicza się do wczesnej fazy aktywacji komórek, kiedy ekspresja receptora GPIb-V-IX jest znacząca, tzn. przed jego internalizacją.

W publikacji *Boncler i wsp., Blood Coagul Fibrinolysis 2011*) wykazała w krwi pełnej, osoczu bogatopłytkowym (PRP) i w zawiesinach izolowanych płytek że skuteczność działania mCRP na płytki krwi jest związana ze środowiskiem, w jakim badane są komórki, obecnością w nim gammaglobulin z którymi oddziaływanie.

Kolejne badania recenzowanego cyklu prac dr Magdaleny Boncler poświęcone były wiązaniu przeciwciał skierowanych przeciwko podstawowym białkom osocza, tzn. HSA i IgG, do mCRP i wybranych białek osocza (fibrynogen, fibronektyna, składnik układu dopełniacza C1q), receptorom zaangażowanym w transdukcję sygnału zależną od CRP (anty-CD32 i anty-CD16) (*Boncler i wsp., Scand J Immunol 2012*). Habilitantka wykazała zależność wiązania przeciwciał anty-HSA do immobilizowanych białek ze specyficznością antygenową przeciwciał, udziału różnych frakcji surowicy w puli zanieczyszczeń białka, stopnia czystości białka oraz naturalnego powinowactwa białka do immunoglobulin. W swojej pracy udowodniła, że siła interakcji mCRP z immunoglobulinami jest zróżnicowana, począwszy od braku reakcji (anty-HSA) lub nieznacznej odpowiedzi (anty-IgG) do względnie silnego sygnału (ludzkie IgG, mysie monoklonalne anty-CD16 i mysie monoklonalne anty-CD32), w porównaniu do kontroli.

W ostatniej pracy recenzowanego cyklu (*Boncler i wsp., Diag Lab 2012*) Habilitantka poszukuje optymalnej strategii wyszukiwania literatury na przykładzie nowych metod oznaczania białka C-reaktywnego.

Cykl prac w ramach wskazanego przez Habilitantkę osiągnięcia naukowego zawiera dwie prace o charakterze poglądowym. W pracy polskojęzycznej (*Boncler i wsp., Post Hig Med Dośw 2006*) opisała rolę białka C-reaktywnego w patofizjologii miażdżycy, uwzględniając potencjalne mechanizmy działania CRP w ustroju oraz znaczenie zmienności genetycznych w obrębie genu CRP w patofizjologii chorób naczyń, w drugiej publikacji anglojęzycznej (*Boncler i wsp., Acta Biochim Pol 2009*) zdefiniowała w oparciu o analizę dwóch izoform CRP (pentametu i monomeru) rolę białka CRP w fizjologii i patofizjologii.

Do najważniejszych osiągnięć pracy Habilitantki należy wykazanie, że :

- 1) natywne CRP może mieć wpływ na skuteczność terapii „aspirynowej”;
- 2) receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ odgrywa rolę w regulacji funkcji płytek krwi przez natywne i modyfikowane CRP;
- 3) kompleks GPIIb-V-IX, odpowiedzialny za wiązanie m.in. czynnika von Willebranda i trombiny do płytek krwi, może być istotnym mediatorem interakcji płytki krwi-mCRP;
- 4) modulacja funkcji płytek krwi przez mCRP jest silnie związana z obecnością gamma globulin w środowisku;
- 5) mCRP wybiórczo oddziałuje z immunoglobulinami.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe „**Oddziaływanie białka C-reaktywnego z płytkami krwi i białkami osocza**” będąca podstawą ubiegania się stopień doktora habilitowanego stanowią niewątpliwie bardzo dużą wartość nie tylko w zakresie badań podstawowych, ale dają duże

szansze na szerokie zastosowanie w rozwijaniu nowych terapeutycznych narzędzi w leczeniu chorób układu krążenia. Zaprezentowane osiągnięcie naukowe w pełni odpowiada kryteriom wymaganym do nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Wnioski końcowe:

Podsumowując uważam, że zarówno wieloletni dorobek naukowy Dr Magdaleny Boncler który tworzą prace o wysokiej wartości poznawczej zamieszczone w międzynarodowych, renomowanych czasopismach jak i nowatorska rozprawa habilitacyjna o potencjalnym walorze aplikacyjnym w połączeniu z aktywnością dydaktyczną i organizacyjną w Uniwersytecie Medycznym potwierdzają, iż jest ona dojrzałym pracownikiem nauki posiadającym umiejętność samodzielnego stawiania celów badawczych i konsekwentnego ich rozwiązywania. Powyższe dane upoważniają mnie do przedstawienia Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu UM w Łodzi wniosku o dopuszczenie Kandydatki dr Magdy Boncler do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Recenzent
KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Biochemii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Janusz Szemraj
Prof. dr hab. n. med. Janusz Szemraj

Prof. dr hab. Janusz Szemraj Zakład Biochemii Medycznej
Katedra Biochemii Medycznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi.