

Piotr Sobolewski

Sandomierz 03 sierpnia 2023 r.

Dr hab. n. med. prof. UJK

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Klinika Neurologii UJK w Sandomierzu

Ocena osiągnięcia naukowego pt. *„Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogenowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność”*. *Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogenowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność”* w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne dr n. med. Agnieszki Wnuk

Doktor nauk medycznych Agnieszka Wnuk jest absolwentem Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 2010 roku uzyskała tytuł licencjata, a w 2012 roku tytuł magistra biologii ze specjalizacją z genetyki i biologii rozrodu. Prace te wykonała w Zakładzie Genetyki i Ewolucjonizmu Instytutu Zoologii. Dyplom magistra uzyskała z wyróżnieniem. W 2013 roku skończyła z wyróżnieniem studia podyplomowe z zakresu biologii molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii. W 2018 roku Kandydatka uzyskała z wyróżnieniem stopień doktora nauk medyczny w dyscyplinie biologia medyczna nadany przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk. Tytuł pracy doktorskiej *„The effects of the chemical UV filter – benzophenone-3 in the mouse neuronal cells”*.

Od początku swojej pracy zawodowej Kandydatka pracowała i nadal pracuje w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, od września 2020 roku pracuje na stanowisku adiunkta w Pracowni Neurofarmakologii i Epigenetyki Zakładu Farmakologii.

Po uzyskaniu stopnia doktora, zainteresowania naukowe Kandydatki skupiały się przede wszystkim wokół zagadnień wpływu różnych substancji - poprzez działanie na receptory estrogenowe oraz receptory dla ksenobiotyków w układzie nerwowym - na neurogenezę, neurorozwój i neuroprotekcję oraz w wyniku upośledzenia sygnalizacji za pośrednictwem ww. receptorów, predyspozycji do występowania deficytów rozwojowych i chorób neurodegeneracyjnych.

Osiągnięcie naukowe Habilitantki

Z dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Wnuk, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, został wyodrębniony cykl powiązanych tematycznie publikacji, składający się z pięciu prac oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej, stanowiących osiągnięcie naukowe w rozumieniu art., 219. Ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 a późn. zm.). We wszystkich tych pracach Kandydatka była pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, a wszystkie prace ukazały się w czasopismach posiadających współczynnik Impact Factor (IF), uzyskując łączny IF - 33,025 pkt.; wg punktacji MNiSW – 720 pkt. Cykl prac, stanowiący „dzieło habilitacyjne” został przez Kandydatkę omówiony pod wspólnym tytułem *„Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogenowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność”*.

Tematyką opracowania nie było tylko wykazanie roli jaką odgrywiają receptory estrogenowe i receptory dla ksenobiotyków w etiologii chorób neurozwyrodnieniowych, ale przede wszystkim poszukiwanie potencjalnych szlaków terapeutycznych oraz substancji, które z wykorzystaniem tych szlaków można by wykorzystać w leczeniu niedotlenienia okołoporodowego, niedokrwiennego udaru mózgu oraz choroby Alzheimera.

W pracy przeglądowej (Nr 6.) Habilitantka omówiła rolę jaką odgrywają klasyczne receptory estrogenowe (ang. *Estrogen Receptor*; ER) działające transkrypcyjnie i regulujące zdecydowaną większość efektów hormonalnych oraz receptory błonowe (ang. *membrane Estrogen Receptor*; mER), a w szczególności *G protein-coupled estrogen receptor* (GPER1), najszerzej w ostatnich latach scharakteryzowany mER, umożliwiające ostrą modulację sygnalizacji estrogenowej i mający silne zdolności neuroprotektoryjne, bez negatywnych skutków ubocznych związanych z jądrową aktywnością ER. Autorka zwróciła także uwagę na możliwe negatywne działanie GPER1 w nowotworzeniu, w związku z powyższym zwrócono uwagę na mER niezależne od GPER, mER α i mER β wywołujące działanie ochronne przed uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem plastyczności, dysfunkcjami pamięci i funkcji poznawczych, zaburzeniami równowagi metabolicznej i niewydolnością naczyniową.

Habilitantka postuluje, aby właśnie te mER wykorzystywać w projektowaniu badań nad nowymi substancjami w leczeniu udaru mózgu oraz chorób neurozwyrodnieniowych.

W pracy Nr 1. Habilitantka wraz z zespołem, po raz pierwszy wykazała neurotoksyczne skutki dichlorodifenyldichloroetyleny (DDE) poprzez autofagię oraz wzrost tworzenia autofagosomów. W badaniach zidentyfikowano nieznane wcześniej mechanizmy neurotoksycznego działania DDE, które oprócz apoptozy, stymulują autofagię w hodowlach kory nowej myszy i indukują sygnalizację receptora węglowodorów arylowych (ang. *aryl hydrocarbon receptor*; AHR) i konstytutywnego receptora androstanu (ang. *constitutive androstane receptor*; CAR)

W pracy Nr 2. Habilitantka wykazała, wykorzystując komórkowy model choroby -mysich komórek kory nowej, że selektywny aktywator błonowych receptorów estrogenowych (mER α i mER β) (ang. *Pathway Preferential Estrogen-1*; PaPE-1) ma zdolność do hamowania neurotoksycznego



i apoptotycznego efektu β -amyloidu (hamowanie mitochondrialnego szlaku apoptozy) co przeciwdziała rozwojowi zmian w mózgowiu zachodzących w chorobie Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease*; AD), w szczególności poprzez hamowanie mitochondrialnego szlaku apoptozy. Autorka sugeruje możliwość nowych terapii AD wykorzystujących selektywne celowanie PaPE-1 w mER α i mER β .

W pracy Nr 3. Kandydatka wykazała, że amorfrutyna B, selektywny modulator receptora *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (gamma-PPAR γ) aktywowanego przez proliferatory peroksysomów, może chronić neurony mózgowe przed neurotoksycznością i neurodegeneracją wywołaną niedotlenieniem i niedokrwieniem. Amorfrutyna B zachowuje swoje neuroprotektoryjne właściwości nawet po 6 godzinach od zainicjowania uszkodzenia hipoksyjno-ischemicznego. Habilitantka wraz z zespołem badawczym pozycjonują ten związek jako jeden z najbardziej obiecujących w przyszłej terapii udaru mózgu, mogący działać w długim oknie czasowym.

W pracy Nr 4. Habilitantka potwierdziła, że selektywny aktywator błonowych receptorów estrogenowych PaPE-1 wykazuje silny potencjał neuroprotektoryjny w kontekście uszkodzenia niedotlenieniowo-niedokrwienego w komórkowych modelach udaru mózgu oraz niedotlenienia okołoporodowego. Mechanizmy neuroprotektoryjnego działania PaPE-1 obejmowały również hamowanie apoptozy, co wykazano poprzez normalizację zarówno potencjału błony mitochondrialnej, jak i poziomów ekspresji genów i białek związanych z apoptozą. Efekt działania PaPE-1 został potwierdzony po 6 godzinach od zainicjowania uszkodzenia niedotlenieniowo-niedokrwienego.

W pracy Nr 5. Habilitantka wraz z zespołem po raz pierwszy wykazała, że myszy, które były prenatalnie narażone na odpowiednie dla środowiska dawki triklokarbanu, wysoce skutecznego i szeroko stosowanego środka przeciwdrobnoustrojowego, miały upośledzoną sygnalizację receptora estrogenu

1 (*Estrogen Receptor 1*; ESR1) w mózgu. Myszy te wykazywały obniżony poziom ekspresji mRNA i białka ESR1, jak również hipermetylację genu *Esr1* w korze mózgowej. Prowadzi to do rozregulowania endogennego procesu autofagii, zaburza szlaki receptorów estrogenowych i receptorów dla ksenobiotyków oraz zmienia status epigenetyczny komórek nerwowych mózgu.

Podsumowując cykl jednej przeglądowej i pięciu oryginalnych prac składających się na osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Wnuk, stanowi spójna całość i spełnia kryteria osiągnięcia naukowego w świetle ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*. Tematyka podjętych badań, uzyskane wyniki oraz postawione wnioski, w szczególności zwrócenie uwagi na istotną rolę błonowych receptorów estrogenowych, z pewnością przyczynią się w najbliższym czasie do rozwoju nowych terapii neuroprotektoryjnych w przypadkach niedotlenienia okołoporodowego i udaru mózgu, a także w zahamowaniu procesów neurodegeneracji szeregu chorób układu nerwowego.

Oceniając autoreferat Kandydatki, pozwolę sobie na jedną krytyczną uwagę, która w żadnej mierze nie wpływa na ocenę osiągnięcia naukowego. Pisząc o najnowszych terapiach reperfuzyjnych w udarze mózgu, nie można podawać danych o odsetkach chorych leczonych dożylną trombolizą i mechaniczną trombektomią, które już dawno straciły aktualność.

Inna istotna aktywność naukowa Habilitantki

Dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Wnuk, poza omówionym szczegółowo „dziełem habilitacyjnym”, składa się z 15 prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora i 12 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora, z czego w 14 pracach Habilitantka jest pierwszym bądź drugim autorem. Według wyciągu bibliometrycznego z dnia 21 lutego 2023 r. liczba opublikowanych prac w czasopiśmie z IF wyniosła 31, łączny sumaryczny IF – 138,43 pkt, a punktacja MNiSW – 2310 pkt. Liczba cytowani bez autocytacji wg bazy Web of Science (Core Collection) wyniósł 497, index Hirscha (IH) 18,

a wg bazy Scopus analogicznie 519 i IH – 18.

Habilitantka wygłosiła 3 wykłady na konferencjach i sympozjach naukowych oraz 6 wykładów na seminariach naukowych, brała udział w wydarzeniach popularyzujących naukę wygłaszając wykłady oraz prowadząc warsztaty. Kandydatka jest również autorem i współautorem 65 komunikatów i referatów konferencyjnych, z czego w 42 przypadkach była pierwszym lub drugim autorem. Dr n. med. Agnieszka Wnuk czynnie uczestniczyła i nadal uczestniczy w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych i zagranicznych, ogłaszanych głównie przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), była kierownikiem 1 projektu i wykonawcą 9 projektów zakończonych, aktualnie kieruje 1 projektem i jest wykonawcą w 4 projektach.

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego oraz *European Society of Toxicology in Vitro* – ESTIV, członkiem komitetów redakcyjnych, rad naukowych i rad recenzentów czasopism posiadających wysoki IF, między innymi *International Journal of Molecular Sciences* oraz *Antioxidants*. Wykonała kilkadziesiąt recenzji dla czasopism z wysoką punktacją IF.

Habilitantka uczestniczyła w warsztatach naukowych organizowanych przez Uniwersytet w Zurichu, odbyła staże naukowe w Uniwersytecie Perpignan we Francji oraz w Uniwersytecie w Akwizgranie, a także staż w Uniwersytecie Rolniczym w Krakowie.

Autorka współpracuje z ośrodkami zagranicznymi: z Instytutem Anatomii, RWTH Aachen University w Niemczech, z Uniwersytetem w Haifie w Izraelu; oraz ośrodkami krajowymi: z Pracownią Neurobiologii, Instytutu Zoologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, Instytutem Zoologii i Badań Biomedycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Zakładem Neurochemii, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im.

M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, Katedrą Biotechnologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego im. H. Kołłątaja w Krakowie oraz z zakładami będącymi jednostkami Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie, w którym Habilitantka pracuje.

Działalność dydaktyczna

W ramach działalności dydaktycznej Habilitantka była promotorem pracy magisterskiej studenta kierunku Bioinżynieria Uniwersytetu Rolniczego im. H. Kołłątaja w Krakowie, promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie, opiekunem naukowym studentki na studiach magisterskich, stażystki odbywającej staż w Instytucie Farmakologii oraz organizatorem stażu naukowego dwóch doktorantek z Niemiec w ramach „Międzynarodowej wymiany stypendialnej kadry akademickiej i doktorantów PROM”.

Za działalność naukową dr n. med. Agnieszka Wnuk została nagrodzona sześcioma nagrodami Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie – za autorstwo w publikacjach w 2018 r. (2 nagrody), 2020 r. (2 nagrody) oraz 2021 r. (2 nagrody) oraz wyróżnieniem Rady Naukowej i Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN w uznaniu osiągnięć naukowych. Habilitantka jest także laureatką Zespołowej Nagrody Naukowej Wydziału Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk za cykl publikacji w 2018 r. oraz laureatką stypendium naukowego organizowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej w 2018 r.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Osiągnięcie naukowe, składające się z jednego cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie

art. 267 ust. 2 pkt. 2 lit. B, doktor nauk medycznych Agnieszki Wnuk, jak również Jej kreatywna aktywność naukowo-publikacyjna po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, wraz z imponującymi wynikami analizy bibliometrycznej, imponującymi wynikami w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych i zagranicznych, osiągnięciami w zakresie współpracy zagranicznej i krajowej oraz dydaktycznymi, spełniają wymogi stawiane Kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742).

Osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Wnuk stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie wniosek o dopuszczenie dr nauk medycznych Agnieszki Wnuk do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych.

Aby docenić działalność naukową Kandydatki, w związku z wysoką punktacją Impact Factor oraz MNiSW cyklu prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe oraz bardzo bogaty dorobek naukowy na dotychczasowym szczeblu kariery naukowej niech mi będzie wolno zaproponować Wysokiej Radzie o wystąpienie do Ministra Edukacji i Nauki o nagrodę za znaczące osiągnięcia w zakresie działalności naukowej.

4285188 | dr hab. n. med. PIOTR SOBOLEWSKI prof. UJK
specjalista neurolog
27-600 Sandomierz, ul. Mickiewicza 12
tel. 15 832 24 87

