

Prof. dr hab. Jerzy Samochowiec

Szczecin 2023-08-04

Katedra i Klinika Psychiatrii PUM

Broniewskiego 26

71-460 Szczecin

Ocena dorobku naukowego **dr n. med. Agnieszki Wnuk** pt.: „Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogenowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność”, wydana po powołaniu przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, w której pełnię rolę recenzenta.

Recenzję napisałem na podstawie przekazanych mi dokumentów tj.: autoreferatu, wykazu publikacji i analizy bibliometrycznej.

Dr n. med. Agnieszka Wnuk w 2010 roku uzyskała licencjata biologii z wyróżnieniem, Zakład Genetyki i Ewolucjonizmu, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie. W 2012 roku uzyskała tytuł magistra biologii z wyróżnieniem, specjalizacja genetyka i biologia rozrodu. Zakład Genetyki i Ewolucjonizmu, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie. W 2013 roku ukończyła dwuletnie studia podyplomowe z wyróżnieniem – specjalizacja: biologia molekularna na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Na podstawie rozprawy doktorskiej: *„The effects of the chemical UV filter - benzophenone-3 in the mouse neuronal cells”*, w 2018 roku otrzymała stopień doktora nauk medycznych z wyróżnieniem w dyscyplinie biologia medyczna, nadany przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk.

W 2012 roku Opiniowana odbyła trzymiesięczny staż w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej. Następnie przez rok zatrudniona była na stanowisku Pracownika inżynierijsko-technicznego. W latach 2013- 2017 pracowała jako doktorant. Ponownie pracowała na stanowisku pracownika inżynierijsko-technicznego (2017-2018).

W latach 2018-2020 zatrudniona była na stanowisku asystenta w Pracowni Neuroendokrynologii Molekularnej, Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, a od 2020

roku pracuje na stanowisku adiunkta w Pracowni Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

Dr Agnieszka Wnuk odbyła wiele staży m.in.: miesięczny pobyt szkoleniowy – Uniwersytet w Perpignan, Francja (sierpień/wrzesień 2021); trzy tygodniowy pobyt szkoleniowy w Instytucie Neuroanatomii Universitätsklinikum RWTH w Akwizgranie (lipiec/sierpień 2019) – stypendium wyjazdowe ufundowane przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej; Warsztaty naukowe Brain Connectivity – Uniwersytet w Zurychu (maj 2017) – wsparcie z funduszy KNOW oraz staż w Katedrze Biotechnologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego, Kraków, Polska (październik/listopad 2015).

Opiniowana uczestniczyła w wielu projektach badawczych m.in.: jako Kierownik projektu badawczego SONATA 17 finansowanego przez NCN nr 2021/43/D/NZ7/00633 - Nowa, pourazowa strategia leczenia udaru i asfiksji okołoporodowej - nowatorskie podejście terapeutyczne oparte na selektywnej aktywacji błonowych receptorów estrogenowych mER α i mER β ; jako Kierownik projektu badawczego PRELUDIUM 7 finansowanego przez NCN 2014/13/N/NZ4/04845 - Neurotoksyczne działanie benzofenonu-3: znaczenie receptorów estrogenowych oraz receptora retinoidowego X alfa oraz 13 razy jako wykonawca w pracach zespołów badawczych.

Dr Agnieszka Wnuk otrzymała wiele nagród i wyróżnień m.in.:

- 2 Nagrody Dyrektora IF PAN za autorstwo w publikacjach o wysokim współczynniku wpływu za rok 2021 - *Prenatal Exposure to Triclocarban Impairs ESR1 Signaling and Disrupts Epigenetic Status in Sex-Specific Ways as Well as Dysregulates the Expression of Neurogenesis- and Neurotransmitter-Related Genes in the Postnatal Mouse Brain. Int J Mol Sci. 2021; Post-Treatment with Amorfrutin B Evokes PPAR γ -Mediated Neuroprotection against Hypoxia and Ischemia. Biomedicines, 2021.*
- Wyróżnienie Rady Naukowej i Dyrekcji Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w uznaniu osiągnięć naukowych i zajęcie 3 miejsca w grupie Asystentów w wyniku prowadzonej oceny kadry naukowej w IF PAN w latach 2016-2019.
- 2 Nagrody Dyrektora IF PAN za autorstwo i współautorstwo w publikacjach o wysokim współczynniku wpływu za rok 2020.

- Zespołową Nagrodę Naukową Wydziału Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk za cykl publikacji pt. *Identyfikacja nowych mechanizmów molekularnych angażujących receptory estrogenowe i receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność*. (listopad 2018).
- 2 Nagrody Dyrektora IF PAN za autorstwo w publikacjach o wysokim współczynniku wpływu za rok 2018.

Dr Agnieszka Wnuk współpracuje z wieloma ośrodkami badawczymi m.in.:

- z Instytutem Neuroanatomii, RWTH Aachen University, Niemcy, zaowocowało to publikacją - *Protects Mouse Brain Neurons from Hypoxia/Ischemia by Inhibiting Apoptosis and Autophagy Processes Through Gene Methylation- and miRNA-Dependent Regulation*. Mol Neurobiol. 2023 oraz stażem naukowym (lipiec/sierpień 2019).
- z **Uniwersytetem w Haifie, Izrael** - pierwszoautorska publikacja: Zaidan H, **Wnuk A**, Aderka IM, Kajta M, Gaisler-Salomon I, *Pre-reproductive stress in adolescent female rats alters maternal care and DNA methylation patterns across generations*. Publikacja po pozytywnych recenzjach w czasopiśmie *Stress*.
- z Pracownią Neurobiologii, Instytutu Zoologii, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.
- z Instytutem Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
- z Zakładem Neurochemii, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie.
- z Katedrą Biotechnologii Zwierząt, Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie.

Jest członkiem Rady Redakcyjnej sekcji *Molecular Toxicology* czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* – IF: 6.628; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *Antioxidants* – IF: 7.886; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* IF: 6.628; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *Symmetry* IF: 2.834; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *Proteomes*.

W latach 2020-2022 wykonała 145 recenzji artykułów m.in. w czasopismach: *International Journal of Molecular Sciences* – 5-letni Impact Factor: 6.628 – 49 recenzji; *Antioxidants* – 5-letni Impact Factor: 7.886 – 15 recenzji; *Science of the Total Environment* –

5-letni Impact Factor: 10.237– 4 recenzje; *Molecular Neurobiology* – 5-letni Impact Factor: 5.576 – 9 recenzji i wielu innych czasopismach z wysokim IF.

Opiniowana jest członkiem Rady Redakcyjnej sekcji *Molecular Toxicology* czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* – 5-letni Impact Factor: 6.628; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *Antioxidants* – 5-letni Impact Factor: 7.886; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* – 5-letni Impact Factor: 6.628; Członkiem Rady Recenzentów czasopisma *Symmetry* – 5-letni Impact Factor: 2.834; Członek Rady Recenzentów czasopisma *Proteomes* oraz od 2017 Koordynatorem Journal Clubu, spotkań organizowanych przez Dyрекcję IF PAN w Krakowie, przeznaczonych dla doktorantów i młodych naukowców, podczas których omawiane i dyskutowane są najnowsze artykuły z prestiżowych czasopism naukowych.

Dr Agnieszka Wnuk od 2019 jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego.

Dwukrotnie była promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim, w jednej pracy magisterskiej oraz opiekunem naukowym pracy licencjackiej.

Całkowity dorobek naukowy obejmuje 31 prac w czasopismach z Impact Factor (w tym 28 prac oryginalnych pełnotekstowych; 3 prace poglądowe).

Punktacja Impact Factor wynosi **138,43**; punktacja MNiSW/MEiN wynosi **2310**.

Łączna liczba cytowań: 676 (bez autocytowań 519); indeks Hirsha: 18 (źródło: *Scopus*)

Łączna liczba cytowań: 654 (bez autocytowań: 497), indeks Hirsha: 18 (źródło: *Web of Science*)

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie sześciu publikacji naukowych opublikowanych w latach 2020 – 2023, pod wspólnym tytułem pt.: „**Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogenowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność.**”.

Publikacje wchodzące w skład dzieła:

1. WNUK A, Rzemieniec J, Przepiórska K, Wesołowska J, Wójtowicz AK, Kajta M. *Autophagy-related neurotoxicity is mediated via AHR and CAR in mouse neurons exposed to DDE*. *Sci Total Environ*. 2020 Nov 10;742:140599. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140599.

IF2020 – 7.963, MNiSW - 200; cytacje – 7

2. WNUK A, Przepiórska K, Rzemieniec J, Pietrzak B, Kajta M. *Selective Targeting of Non-nuclear Estrogen Receptors with PaPE-1 as a New Treatment Strategy for Alzheimer's Disease*. *Neurotox Res*. 2020 Dec;38(4):957-966. doi: 10.1007/s12640-020-00289-8.

IF2020 – 3.911, MNiSW – 70; cytacje – 6

3. WNUK A, Przepiórska K, Pietrzak BA, Kajta M. *Post-Treatment with Amorfrutin B Evokes PPAR γ -Mediated Neuroprotection against Hypoxia and Ischemia*. *Biomedicines*. 2021 Jul 21;9(8):854. doi: 10.3390/biomedicines9080854.

IF2021 – 4.757, MNiSW - 100; cytacje – 5

4. WNUK A, Przepiórska K, Pietrzak BA, Kajta M. *Posttreatment Strategy Against Hypoxia and Ischemia Based on Selective Targeting of Nonnuclear Estrogen Receptors with PaPE-1*. *Neurotox Res*. 2021 Dec;39(6):2029-2041. doi: 10.1007/s12640-021-00441-y.

IF2021 – 3.978, MNiSW - 70; cytacje – 2

5. WNUK A, Rzemieniec J, Przepiórska K, Pietrzak BA, Maćkowiak M, Kajta M. *Prenatal Exposure to Triclocarban Impairs ESR1 Signaling and Disrupts Epigenetic Status in Sex-Specific Ways as Well as Dysregulates the Expression of Neurogenesis- and Neurotransmitter-Related Genes in the Postnatal Mouse Brain*. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 4;22(23):13121. doi: 10.3390/ijms222313121.

IF2021 – 6.208, MNiSW - 140; cytacje – 0

6. WNUK A, Przepiórska K, Pietrzak BA, Kajta M. *Emerging evidence on membrane estrogen receptors as novel therapeutic targets for central nervous system pathologies.* Praca przeglądowa. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(4), 4043; <https://doi.org/10.3390/ijms24044043>
IF2021 – 6.208, MNiSW - 140; cytacje – 0

Sumaryczna wartość Impact Factor (IF) prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi: **33.025**. Wartość punktacji wg listy MNiSW/MEiN: **720**.

Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Selektywny aktywator błonowych receptorów estrogenowych ($mER\alpha$, $mER\beta$), jakim jest PaPE-1, wywołuje silny efekt neuroprotekcyny w komórkowych modelach asfiksji okołoporodowej, udaru mózgu i choroby Alzheimera. Mechanizm działania PaPE-1 w modelach powyższych chorób polega głównie na hamowaniu stresu oksydacyjnego, nekrozy i apoptozy, zwłaszcza związanej ze szlakiem mitochondrialnym.
2. Selektywna modulacja receptora PPAR γ przez amorfrutynę B wpływa ochronnie na komórki nerwowe myszy. O jej silnym potencjale neuroprotekcynym świadczy fakt, że zachowuje ona swoje właściwości, nawet gdy jest podana 6 godzin po zainicjowaniu uszkodzenia hipoksyjno-ischemicznego. Działanie tej substancji wykracza poza parametry neurotoksyczności, ponieważ substancja ta modyfikuje poziom metylacji promotora genu *Pparg*, nie wpływając jednocześnie na globalny poziom metylacji DNA.
3. Prenatalna ekspozycja na substancję antybakteryjną jaką jest triklokarban upośledza szlaki sygnałowe receptora estrogenowego ER α (ESR1) oraz rozregulowuje ekspresję genów zaangażowanych w neurogenezę i neurotransmisję. Co więcej, prenatalna ekspozycja na triklokarban w sposób zależny od płci zaburza poziom globalnej metylacji DNA, jak i poziom metylacji promotorów genów receptorów estrogenowych.
4. Narażenie embrionalnych komórek nerwowych na zanieczyszczenia środowiskowe jakimi są triklokarban i DDE prowadzi do rozregulowania endogennego procesu

autofagii, zaburza szlaki receptorów estrogenowych i receptorów dla ksenobiotyków oraz zmienia status epigenetyczny komórek nerwowych mózgu.

Podsumowując

Analizując jakościowo aktualny dorobek naukowy, dydaktyczny organizacyjny Opiniowanej, należy stwierdzić, iż wartość poznawcza prac składających się na rozprawę habilitacyjną spełnia kryteria wymagane do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z art.219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 roku, poz. 742).

Na tej podstawie przekładam Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Wnuk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Jerzy Samochowiec

6567672 prof. dr hab. Jerzy Samochowiec
specjalista psychiatra
certyfikowany psychoterapeuta PTP
nr 475