



# UNIwersYTET MEDYCZNY

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Toksykologii

Kierownik: prof. dr hab. Agnieszka Piwowar

### Ocena

**osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej  
Pani dr Agnieszki Wnuk, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego  
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,  
w dyscyplinie nauk medycznych, przeprowadzonym przez Instytut Farmakologii  
im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie**

#### 1. Dane biograficzne

Pani dr Agnieszka Wnuk uzyskała tytuł licencjata biologii (z wyróżnieniem) kończąc w 2010r. studia w Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, Instytut Zoologii, Zakład Genetyki i Ewolucjonizmu, a w 2012r. kontynuując kształcenia w tej samej jednostce uzyskała tytuł magistra biologii (z wyróżnieniem), specjalizacja genetyka i biologia rozrodu. Stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem) w dyscyplinie biologia medyczna, nadany przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk uzyskała w 2018r. W latach 2012-2013 także w Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, ukończyła studia podyplomowe (z wyróżnieniem) w specjalizacji biologia molekularna.

Od początku swojej kariery zawodowej Pani dr jest związana z Instytutem Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, gdzie była początkowo stażystką w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej, a od grudnia 2012r. została zatrudniona jako pracownik inżynierjno-techniczny. Od października 2013 do września 2017 była doktorantem w tejże jednostce. W okresie październik 2017 - listopad 2018 ponownie została zatrudniona jako pracownik inżynierjno-techniczny w Zakładzie Neuroendokrynologii Doświadczalnej. Kolejnym etapem było zatrudnienie na stanowisku asystenta (grudzień 2018 – sierpień 2020) w tejże pracowni, zaś od września 2020r. Kandydatka jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Pracowni Neurofarmakologii i Epigenetyki w Instytucie Farmakologii PAN.

## 2. Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego we wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

Na cykl publikacji wskazanych przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.), składa się 5 pełnotekstowych powiązanych tematycznie publikacji oryginalnych oraz 1 przeglądowa, opatrzonych wspólnym tytułem „Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogeneowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność”. Sumaryczny współczynnik wpływu – IF tych publikacji wynosi **33,025**, a sumaryczna punktacja MNiSW (MEiN) to **720** punktów. Prace te zostały opublikowane w ostatnich 4 latach: dwie w 2020r., trzy w 2021r. i jedna w 2023r. w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak: *Science of the Total Environment*, *Neurotoxicity Research* (2 publikacje), *Biomedicines* i *International Journal of Molecular Sciences* (2 publikacje), o współczynniku wpływu od 3,911 do 7,963. We wszystkich tych publikacjach Pani dr jest pierwszym autorem, a w czterech także korespondencyjnym, co wskazuje na Jej wiodący wkład w powstaniu przedłożonego do oceny monotematycznego cyklu prac. Udział Habilitantki w powstawaniu przedłożonych jako dzieło publikacji jest dobrze udokumentowany i opisany – w każdej z publikacji oryginalnych polegał on na: opracowaniu koncepcji pracy, planowaniu i wykonaniu doświadczeń, analizie i wizualizacji uzyskanych danych, nadzorze nad doświadczeniami i konsolidacją danych, przygotowaniu manuskryptu oraz przygotowaniu merytorycznej odpowiedzi na uwagi recenzentów. W publikacji przeglądowej wiodąca rola Habilitantki polegała na opracowaniu ogólnej koncepcji publikacji, dokonaniu przeglądu dostępnej literatury, przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu wraz z odpowiedziami na recenzje oraz pozyskaniu funduszy na pokrycie kosztów publikacji. Liczba współautorów w tych publikacjach wynosi od 4 do 6 osób, a skład osobowy jest stały, co wskazuje także na umiejętność współpracy Habilitantki w zespole i konsekwentną realizację tematyki badawczej.

Głównym obiektem zainteresowań naukowych Pani dr Agnieszki Wnuk były badania w zakresie identyfikacji i oceny molekularnych szlaków sygnałowych zaangażowanych w procesy i działanie neuroprotektoryjne lub neurotoksyczne różnych substancji chemicznych o potencjalnym działaniu terapeutycznym lub toksycznym poprzez ocenę ich wpływu na receptory estrogenowe i inne wybrane receptory dla ksenobiotyków w aspekcie procesów neuroregulacji, neurogenezy i neurorozwoju, a szczególnie zaburzeń neurodegeneracyjnych – choroby Alzheimerera, a także w kontekście hipoksji i ischemii w chorobach niedotlenieniowo-niedokrwiniennych. Habilitantka zwraca uwagę na rolę i znaczenie substancji naśladujących działanie fizjologicznych związków hormonalnych, tzw. endokrynnych zaburzaczy, których udział w indukowaniu wielu zaburzeń i patogenezie chorób jest od kilku lat szczególnie intensywnie badany i wskazywany.

Aspekt teoretyczny w zakresie roli błonowych i jądrowych receptorów estrogenowych w stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego został dobrze przedstawiony w artykule przeglądowym opublikowanym w 2023r, będącym w zasadzie podsumowaniem wiedzy i perspektywy badań w odniesieniu do receptorów estrogenowych. Badania eksperymentalne były prowadzone w modelu zwierzęcym i w hodowlach linii komórkowych w oparciu o bardzo szeroki warsztat badawczy i dobrze zaplanowane i przeprowadzone eksperymenty. Obiektem badań Pani dr były takie związki jak: PaPE-1 (*Pathway Preferential Estrogen-1, ((S)-5-(4-hydroksy-3,5-dimetylo-fenylo)-indan-1-ol*)), amorfrutyna B - naturalny związek wyizolowany z krzewu z rodziny bobowatych - *Amorpha fruticosa*, triklokarban (*3,4,4'-trichlorokarbanilid*) - eter fenyłowy, środek przeciwbakteryjny oraz DDE (dichlorodifenylodichloroetylen) będący metabolitem znanego pestycydu DDT.

Mimo, iż Habilitantka nie sformułowała i nie przedstawiła głównych celów badawczych to na końcu tego rozdziału, w podsumowaniu jako najważniejsze efekty swoich badań, swojego osiągnięcia, przedstawiła 4 główne wnioski. Habilitantka wskazała, iż: i). PaPE-1, jako selektywny aktywator błonowych receptorów estrogenowych ( $mER\alpha$ ,  $mER\beta$ ), wywołuje silny efekt neuroprotekcyny w komórkowych modelach niedotlenienia okołoporodowego, udaru mózgu i choroby Alzheimera, a mechanizm działania PaPE-1 w modelach tych chorób polegał głównie na hamowaniu stresu oksydacyjnego, nekrozy i apoptozy, zwłaszcza związanej ze szlakiem mitochondrialnym; ii). amorfrutyna B selektywnie moduluje receptor PPAR $\gamma$  i wpływa ochronnie na komórki nerwowe myszy, a o jej silnym potencjale neuroprotekcynym świadczy fakt, iż zachowuje swoje właściwości, nawet jeśli jest podana 6 godzin po zainicjowaniu uszkodzenia hipoksyjno-ischemicznego, a jej działanie wykracza poza parametry neurotoksyczności, gdyż substancja ta modyfikuje poziom metylacji promotora genu Pparg, nie wpływając jednocześnie na globalny poziom metylacji DNA; iii). ekspozycja prenatalna na triklokarban upośledza szlaki sygnałowe receptora estrogenowego ER $\alpha$  (ESR1) oraz rozregulowuje ekspresję genów zaangażowanych w neurogenezę i neurotransmisję, a ponadto prenatalna ekspozycja w sposób zależny od płci zaburza poziom globalnej metylacji DNA oraz poziom metylacji promotorów genów receptorów estrogenowych; iv). narażenie embrionalnych komórek nerwowych na zanieczyszczenia środowiskowe - triklokarban i DDE, prowadzi do rozregulowania endogenego procesu autofagii, zaburza szlaki receptorów estrogenowych i receptorów dla ksenobiotyków oraz zmienia status epigenetyczny komórek nerwowych mózgu.

Wyniki przedstawionych badań mają charakter zarówno poznawczy jak i posiadają duży potencjał aplikacyjny. Należy także podkreślić, iż wszystkie zastosowane modele badawcze i przeprowadzone badania układają się w logiczną całość o dobrze zaplanowanym i konsekwentnie realizowanym przebiegu w stałym zespole badawczym, co świadczy o dużej świadomości i dojrzałości naukowej Habilitantki oraz umiejętności współpracy w zespole. Reasumując, przedłożony przez Panią dr Agnieszkę Wnuk, jako osiągnięcie naukowe cykl 6 publikacji opatrzony wspólnym tytułem -

„Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogeneowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność”, uważam za interesujący i ważny naukowo oraz oryginalny i aktualny z uwagi na stale utrzymujący się trend wzrostowy zapadalności na choroby neurodegeneracyjne oraz utrzymujący się wysoki odsetek zaburzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej, więc ocena działania różnych substancji poprzez mechanizm receptorowy może stanowić punkt uchwytu przyszłych działań protekcyjnych czy terapeutycznych.

### **3. Całkowity dorobek naukowy i wykazywanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.**

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego Kandydatki wskazuje, że na Jej całkowity dorobek naukowy składa się **38 prac** pełnotekstowych, w tym 31 ze współczynnikiem wpływu IF, oraz 65 doniesień zjazdowych/konferencyjnych (50 przed i 15 po uzyskaniu stopnia doktora). Ponadto Kandydatka wygłosiła 3 wykłady na konferencjach/sympoziach naukowych (2 przed i 1 po uzyskaniu stopnia doktora). Całkowity punktacja tych prac wg MNiSW (MEiN) na dzień składania dokumentów wynosi **2310 punktów**, a sumaryczny IF to **138,43**. Liczba cytowani bez autocytowań (wg. bazy Web of Science), wynosi 497, wartość Indeksu Hirscha – 18. Liczba publikacji w czasopismach punktowanych przed i po uzyskania stopnia doktora jest porównywalna i wynosi odpowiednio 14 prac oryginalnych i 1 pogładowa przed doktoratem oraz również 14 prac oryginalnych po doktoracie i 2 pogładowe. Punktacja i wartość IF przed i po doktoracie wynoszą odpowiednio: 480 punktów i 60,475 IF vs. 1830 punktów i 77,955 IF.

Co warte podkreślenia 5 publikacji oryginalnych, w których Pani dr jest współautorem, z roku 2016, 2018, 2019 (dwie) oraz 2020, zostało wykorzystanych w raporcie międzynarodowej agencji Human Biomonitoring For Europe (HBM4EU), w raporcie Panelu Ekspertów ds. Bezpieczeństwa Składników Kosmetycznych powstałym przy wsparciu FDA, w raporcie międzynarodowej Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD), we wspólnym raporcie Komisji Europejskiej - European Chemical Agency (ECHA) oraz Francuskiej Agencji ds. Żywności, Środowiska oraz Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (ANSES). Daje to pewien obraz zainteresowań naukowych Kandydatki, natomiast Autoreferat nie zawiera opisu czy wskazania głównych wątków badawczych, które Pani dr realizowała przed i po doktoracie, co nieco zubaża obraz rozwoju naukowego Kandydatki, jednak analiza opublikowanych artykułów wskazuje na konsekwentną realizację i trzymanie się profilu naukowego zgodnego z profilem realizowanym w jednostce zatrudniającej.

W zakresie aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni czy instytucji naukowej, Pani dr współpracowała z kilkoma jednostkami zagranicznymi i krajowymi. Podjęła Ona współpracę z Instytutem Neuroanatomii, RWTH Aachen University w Niemczech, gdzie odbyła staż naukowy (lipiec/sierpień 2019), a efektem tej współpracy jest publikacja naukowa z 2023r. w *Molecular*

*Neurobiology* oraz z Uniwersytetem w Haifie, Izrael, od 2017r., czego efektem jest publikacja naukowa będąca obecnie w trakcie recenzji i publikacji w czasopiśmie *Stress*. W zakresie współpracy krajowej Habilitantka współpracuje z takimi jednostkami jak: Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu - Instytut Zoologii, Pracownia Neurobiologii; Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie - Zakład Neurochemii; Uniwersytet Jagielloński w Krakowie - Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych; Uniwersytet Rolniczy im. H. Kołłątaja w Krakowie - Katedra Biotechnologii Zwierząt. Współpracuje także z jednostkami macierzystego Instytutu - Zespół II z Zakładu Farmakologii i Zakład Neuropsychofarmakologii. Efektem ww. współprac są artykuły naukowe lub realizowane wspólne badania w zakresie zainteresowań naukowych Habilitantki.

Kandydatka odbyła także staże naukowo-szkoleniowe, m.in. miesięczny pobyt szkoleniowy w Uniwersytecie w Perpignan, Francja (sierpień/wrzesień 2021); 3 tygodniowy pobyt szkoleniowy w Instytucie Neuroanatomii Universitätsklinikum RWTH w Akwizgranie, Niemcy (lipiec/sierpień 2019) finansowany przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej; warsztaty naukowe w Brain Connectivity w Uniwersytecie w Zurychu (maj 2017) ze środków z funduszy KNOW oraz staż w Katedrze Biotechnologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie (październik/listopad 2015).

Pani dr Agnieszka Wnuk aktywnie pozyskiwała również środki finansowe ze źródeł zewnętrznych na realizację badań naukowych – była kierownikiem projektu badawczego SONATA 17 oraz PRELUDIUM 7 finansowanego przez NCN, a także była wykonawcą w kilku innych projektach finansowanych ze źródeł zewnętrznych (PRELUDIUM 21, OPUS 20, OPUS 16 i inne projekty badawcze finansowane przez NCN kolejno w latach 2011-2016, projekt badawczy finansowany przez Uniwersytet w Haifie, Izrael, grant DeMeTer finansowany z POIG, czy projekt w programie „IUVENTUS PLUS 2010”).

W uznaniu jej osiągnięć naukowych, redakcje licznych czasopism powierzyły jej recenzowanie nadsyłanych manuskryptów prac – Pani dr wykonała ich aż 145 w latach 2020-2022. Ponadto Pani dr jest członkiem Rady Redakcyjnej sekcji *Molecular Toxicology* czasopisma *International Journal of Molecular Sciences*, członkiem Rady Recenzentów czasopisma *Antioxidants*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Symmetry* oraz *Proteomes*. Zgodnie ze swoimi kompetencjami naukowymi wygłosiła również kilka wykładów na seminariach naukowych w macierzystej jednostce, w Uniwersytecie Jagiellońskim dla koła naukowego, czy też w Wyższej Szkole Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie.

Reasumując, z powyższego wynika, iż Habilitantka charakteryzuje się dużą aktywnością badawczą a jej działalność naukowa znajduje uznanie na arenie międzynarodowej. Udział w realizacji licznych projektów jako wykonawca, a także jako kierownik świadczy o dużej aktywności naukowej Kandydatki i Jej umiejętności do efektywnej pracy w zespole, co jest niezwykle pożądane dla osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jako samodzielnego pracownika naukowego.

#### **4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Z uwagi na fakt zatrudnienia w jednostce badawczej, działalność dydaktyczna Pani dr Agnieszki Wnuk w tym zakresie może nie jest imponująca, gdyż nie prowadziła Ona żadnych zajęć kursowych dla studentów studiów magisterskich czy studiów I lub II stopnia, ale była promotorem pracy magisterskiej studenta kierunku Bioinżynieria z Uniwersytetu Rolniczego im. Hugona Kołłątaja w Krakowie oraz opiekunem naukowym magistrantki IF PAN, gdzie mogła rozwijać swoje kompetencje dydaktyczne. Była także opiekunem naukowym stażystki – studentki studiów licencjackich oraz organizatorem stażu naukowego dwóch doktorantek z zagranicy w ramach „Międzynarodowej wymiany stypendialnej kadry akademickiej i doktorantów PROM”. Obecnie jest również promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich doktorantów Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej w IF PAN. Od 2017r. Pani dr jest także koordynatorem Journal Club - 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.

Kandydatka uczestniczyła również aktywnie w działalności popularyzującej naukę prowadząc m.in. wykłady i warsztaty podczas Małopolskiej Nocy Naukowców i podczas kolejnych edycji (XVII, XVIII i XIX) Festiwalu Nauki i Sztuki w Krakowie. Udzieliła także wywiadu dla Forum Akademickiego odnosząc się do właściwości benzofenonu-3 jako najczęściej używanego filtra UV.

Za swoją działalność naukową Habilitantka uzyskała liczne nagrody i wyróżnienia: 6 nagród Dyrektora IF PAN - za autorstwo/współautorstwo w publikacjach o wysokim współczynniku wpływu za rok 2018, 2020 i 2021; zespołową nagrodę naukową Wydziału Nauk Medycznych PAN za cykl publikacji; wyróżnienie Rady Naukowej i Dyrekcji IF PAN w uznaniu osiągnięć naukowych i zajęcie 3 miejsca w grupie asystentów w wyniku prowadzonej oceny kadry naukowej w IF PAN w latach 2016-2019. Jest także laureatką stypendium wyjazdowego START 2018 (organizator Fundacja na rzecz Nauki Polskiej), dzięki czemu odbyła 3 tygodniowy pobyt szkoleniowy w Instytucie Neuroanatomii Universitätsklinikum RWTH w Akwizgranie w Niemczech.

Pani dr jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego i była członkiem European Society of Toxicology In Vitro – ESTIV.

#### **5. Wniosek końcowy**

Podsumowując stwierdzam, iż wniosek Pani dr Agnieszka Wnuk o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych jest zasadny. W mojej opinii Pani dr jest dobrym kandydatem na samodzielniego pracownika naukowego, co mogę stwierdzić w oparciu o pozytywną ocenę przedłożonego osiągnięcia naukowego pt. „Identyfikacja szlaków molekularnych angażujących receptory estrogeneowe oraz receptory dla ksenobiotyków w neuroprotekcję i neurotoksyczność” oraz analizę i ocenę działalności badawczej, dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę realizowanej przez Habilitantkę, a

także informacji o pozyskanych środkach ze źródeł zewnętrznych na finansowanie zaplanowanych badań oraz trwałą i efektywną współpracę w zespołach badawczych krajowych i zagranicznych.

Zgodnie z zapisami art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z póź. zm., przedkładam Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie pozytywną opinię nt. osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej Habilitantki oraz składam wniosek o kontynuowanie postępowania o nadanie Pani dr Agnieszce Wnuk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych.

Wrocław 20.01.2024r.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. farm. Agnieszka Piwowar

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA i ZAKŁAD TOKSYKOLOGII

kierownik

prof. dr hab. Agnieszka Piwowar