

Ocena osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego pt. „Interleukina 1 i epidermalny czynnik wzrostu regulują ekspresję genów istotnych w przebiegu stanu zapalnego i procesów nowotworowych poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego Elk-1” oraz dorobku naukowego dr Anety Kaszy w związku z powołaniem na recenzenta przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów.

1. Materiały otrzymane do oceny

Do oceny w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia dr Anety Kaszy wpłynęły następujące materiały: wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, dane adresowe, autoreferat w języku polskim i angielskim, wykaz opublikowanych prac naukowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki w języku polskim, wykaz opublikowanych prac naukowych w języku angielskim, teksty publikacji stanowiących jednotematyczny cykl prac pt. „Interleukina 1 i epidermalny czynnik wzrostu regulują ekspresję genów istotnych w przebiegu stanu zapalnego i procesów nowotworowych poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego Elk-1”, będących podstawą postępowania habilitacyjnego, poświadczona przez Uniwersytet Jagielloński kopia dyplomu doktora nauk biologicznych oraz oświadczenia współautorów prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego, dotyczące ich udziału we wskazanych publikacjach. Nadesłany materiał w pełni umożliwił przygotowanie oceny w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

2. Sylwetka Ocenianej

Doktor Aneta Kasza uzyskała tytuł magistra biologii w 1992 r. w Instytucie Biologii Molekularnej, Uniwersytetu Jagiellońskiego na podstawie pracy magisterskiej: „Wpływ kwasu retinowego na syntezę białek ostrej fazy przez komórki wątrobiaka ludzkiego HepG2.” W 1997 r. otrzymała tam stopień doktora nauk biologicznych z zakresu biochemii na podstawie rozprawy doktorskiej: „Rola receptorów z rodziny receptora dla lipoprotein o niskiej gęstości w procesie degradacji kompleksów proteinaza/inhibitor proteinyzy”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Adama Dubina.

Doktor Aneta Kasza od początku swojej kariery naukowej związana jest z badaniem białek ostrej fazy. Prace wykonywała początkowo pod kierunkiem prof. Aleksandra Koja, a następnie podjęła badania nad regulacją biosyntezy i wydzielaniem serpin pod kierunkiem prof. Adama Dubina. W ramach prowadzonych prac, również podczas stypendium na

Uniwersytecie w Aarhus, zidentyfikowała i scharakteryzowała nowe ligandy wiążące się do receptorów z rodziny receptora dla lipoprotein o niskiej gęstości. Właśnie wśród analizowanych ligandów występują białka wchodzące w skład układu aktywacji plazminogenu, obejmujące również PAI-1, dla których dr Kasza prowadzi badania nad regulacją ich ekspresji przez cytokiny prozapalne i czynniki wzrostu. Podczas stażu naukowego na Uniwersytecie w Cleveland w grupie prof. Tomasza Korduli zajmowała się regulacją ekspresji inhibitorów proteinaz oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz przez interleukinę 1 w pierwotnych ludzkich astrocytach. Podczas kolejnego stażu na Uniwersytecie w Manchesterze w zespole prof. Andrew Sharrocksa, zajmowała się regulacją ekspresji genów poprzez aktywację kaskady kinaz MAP, ze szczególnym uwzględnieniem czynnika transkrypcyjnego Elk-1. Kontynuacja prac dotyczących czynnika transkrypcyjnego Elk-1 w Polsce zaowocowała przygotowaniem trzech prac stanowiących podstawę habilitacji.

Habilitantka zajmowała się również procesami skorelowanymi z rozwojem nowotworów, regulacją angiogenezy przez oksygenazę hemową, badaniem funkcji i regulacji białka mitochondrialnego mitytyny w procesie apoptozy.

3. Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki

Doktor Aneta Kasza podczas realizacji badań naukowych nabyła dużego doświadczenia – stała się cenionym ekspertem w zakresie badań z wykorzystaniem najnowocześniejszych metod biochemii. Zgromadzony dorobek naukowy obejmuje 20 oryginalnych prac twórczych w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (JRC), 5 prac w pozostałych czasopismach lub stanowiących rozdziały w monografiach oraz 4 opracowania zbiorowe w podręcznikach i skryptach. Dr Kasza jest pierwszym lub ostatnim autorem 19 pozycji.

Łączny *impact factor* zgodnie z rokiem opublikowania przekracza 74. W bazie internetowej *Web of Science* zamieszczono 21 prac, cytowanych 450 razy, dla których indeks *h* wynosi 11. W bazie internetowej *PubMed* zamieszczone są 22 prace opublikowane w wysoce specjalistycznych czasopismach o szerokim zasięgu: *Acta Biochim Pol*, *Antioxid Redox Signal*, *Biochim Biophys Acta*, *Biochem J*, *Biochem Biophys Res Commun*, *Biol Chem Hoppe Seyler*, *BMC Cell Biol*, *BMC Mol Biol* (2 razy), *Cytokine* (2 razy), *Eur J Biochem*, *FEBS J*, *J Biol Chem* (2 razy), *J Neurochem* (2 razy), *J Physiol Pharmacol*, *Mol Cell Biol*, *Nucleic Acids Res*, *Postępy Biochem* (2 razy). W większości prac dr Kasza jest pierwszym lub korespondencyjnym autorem, a Jej udział w uzyskaniu wyników należy określić jako bardzo ważny, ekspercki, przyczyniający się do ich zamieszczenia w

prestżowych czasopismach. Dorobek Habilitantki oceniam bardzo wysoko. Zainteresowania naukowe Ocenianej można uznać za ściśle ukierunkowane. Skupiają się one na badaniu regulacji ekspresji genów przez cytokiny prozapalne lub epidermalny czynnik wzrostu.

Doktor Aneta Kasza jest lub była kierownikiem 3 projektów grantowych oraz wykonawcą dalszych czterech. Jeden z projektów, których jest kierownikiem jest finansowany z Funduszy Strukturalnych EU i FNP (POMOST), była członkiem zespołu dr Jolanty Jury realizującej projekt Marie Curie Host Fellowships for the Transfer of Knowledge, pozostałe projekty są finansowe z funduszy krajowych. W ramach prowadzonych badań dr Aneta Kasza opublikowała szereg ciekawych prac. Jest laureatką wielu stypendiów: stypendium START z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla wyróżniających się młodych naukowców (1998), stypendium z The Wellcome Trust (2000, 2002), stypendium z Fundacji Batorego (2002), stypendium KOLUMB z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (2002), stypendium Rektorskiego Funduszu Stypendialnego UJ za działalność naukową (2005), stypendium POMOST z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (2010) czy stypendium L'OREAL dla Kobiet i Nauki (2011).

Dr Kasza wygłosiła pięć wykładów na zaproszenie na konferencji i zimowych szkołach o zasięgu międzynarodowym i krajowym. Ponadto wielokrotnie czynnie uczestniczyła w konferencjach międzynarodowych.

Dr Kasza jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego od 1999 r.

W działalności dydaktycznej Habilitantka zaangażowana jest w prowadzenie wykładów i ćwiczeń dla studentów biotechnologii, neurobiologii i biochemii z zakresu genetyki molekularnej, ćwiczenia z podstawowych technik biologii molekularnej i biotechnologii oraz ćwiczenia z biochemii. Jest promotorem 17 zakończonych prac magisterskich, 10 licencjatów. Opiekuje się dwoma doktorantami, którzy nie mają jeszcze otwartego przewodu doktorskiego.

Dr Aneta Kasza wielokrotnie przebywała na stażach naukowych na Uniwersytecie w Aarhus (1995), Northwick Park Institute for Medical Research (2000), Uniwersytecie Stanowym w Cleveland (2002) oraz na Uniwersytecie w Manchesterze (2002-2004).

4. Ocena prac złożonych do postępowania habilitacyjnego

Przedstawione prace pod wspólnym tytułem „Interleukina 1 i epidermalny czynnik wzrostu regulują ekspresję genów istotnych w przebiegu stanu zapalnego i procesów nowotworowych poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego Elk-1” to cztery oryginalne prace wraz z omówieniem najważniejszych wyników oraz jedna praca przeglądowa: 1) Kasza A, O'Donnell A, Gascoigne K, Zeef LA, Hayes A, Sharrocks AD (2005) *The ETS-*

domain transcription factor Elk-1 regulates the expression of its partner protein, SRF. J. Biol. Chem. 280: 1149-1155; 2) Wyrzykowska P, Stalińska K, Wawro M, Kochan J, Kasza A (2010) *Epidermal growth factor regulates PAI-1 expression via activation of the transcription factor Elk-1*. Biochim. Biophys. Acta – Gene Regul. Mech. 1799(9):616-21; 3) Kasza A, Wyrzykowska P, Horwacik I, Tymoszuć P, Mizgalska D, Palmer K, Rokita H, Sharrocks AD, Jura J (2010) *Transcription factors Elk-1 and SRF are engaged in IL1-dependent regulation of ZC3H12A expression*. BMC Mol. Biol. 11:14; 4) Florkowska M, Tymoszuć P, Balwierz A, Skucha A, Kochan J, Wawro M, Stalinska K, Kasza A. (2012) *EGF activates TTP expression by activation of ELK-1 and EGR-1 transcription factors*. BMC Mol. Biol. 13(1):8; 5) Kasza A. (2013) *IL-1 and EGF regulate expression of genes important in inflammation and cancer*. Cytokine 62(1):22-33. Łączny impact factor powyższych prac wynosi 18,92. Habilitantka jest pierwszym lub korespondencyjnym autorem wszystkich prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej.

Głównym celem prac zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego jest zatem charakterystyka mechanizmów regulacji ekspresji genów przez interleukinę 1 i epidermalny czynnik wzrostu w przebiegu stanu zapalnego i procesów nowotworowych.

Omówienie prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej zajmuje 14 stron, we wprowadzeniu Habilitantka koncentruje się na przedstawieniu problematyki obejmującej działanie prozapalnych cytokin, głównie IL-1 α i β oraz antagonisty IL-1 (IL-1RA). Przechodzi następnie do aktywacji jednego z czynników transkrypcyjnych Elk-1 z rodziny ETS. Wskazuje również powiązanie występowania stanu zapalnego i działania cytokin z rozwojem nowotworów. Autorka kończy opis wnioskami oraz wykazem literatury, głównie z ostatnich lat. Podsumowanie osiągniętych wyników obejmuje dziewięć punktów, z których kilka można połączyć bez straty dla jakości pracy.

Ponieważ prace zgłoszone do postępowania habilitacyjnego zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych, recenzent czuje się zwolniony z komentarzy dotyczących pojedynczych prac, a swoje uwagi odnosi do zbioru prac. Dołączone materiały przeczytałem z dużym zainteresowaniem i uznaję je za bardzo wartościowe, nowatorskie opracowanie. Wkład Autorki w poszczególnych publikacjach został precyzyjnie określony przez współautorów i wskazuje na Jej istotny udział.

5. Ocena całościowa i wniosek końcowy

Podsumowując analizę dorobku naukowego i osiągnięcia zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego dr Anety Kaszy przedstawiam następujące wnioski:

- 1) Doktor Aneta Kasza jest wysokiej klasy specjalistą posiadającym umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Świetnie opanowała nowoczesne techniki stosowane w badaniach biochemicznych. Potwierdzają to publikacje w prestiżowych czasopismach.
- 2) Dr Aneta Kasza potrafi skutecznie realizować zadania badawcze i dobrze prowadzić partnerskie badania wielośrodkowe. Dowodzą tego wspólne publikacje zarówno z badaczami z macierzystej placówki, jak również z partnerami krajowymi i zagranicznymi (jednostki Uniwersytetu Jagiellońskiego, Uniwersytetu Manchester, Uniwersytetu Stanowego w Cleveland, Uniwersytetu w Aarchus).
- 3) Przedstawiony do recenzji zestaw prac jest bardzo wartościowy, ściśle powiązany zarówno w aspekcie technik badawczych, jak i zagadnień merytorycznych. Dokumentacja wynikowa prac oryginalnych jest bardzo ładna, budząca uznanie i nie pozostawiająca wątpliwości przy interpretacji wyników. Publikacja przeglądowa zawiera z kolei bardzo cenne schematy regulacji ekspresji genów w procesach zapalnych i nowotworzenia, które mogą być wykorzystywane w dydaktyce.
- 4) Za najważniejsze osiągnięcie zawarte w pracach wyodrębnionych do postępowania habilitacyjnego uznaję wykazanie udziału domeny ETS czynnika transkrypcyjnego Elk-1 w regulacji ekspresji białka SRF, wykazanie, że czynnik wzrostu naskórka EGF reguluje ekspresję inhibitora typu 1 aktywatora plazminogenu PAI-1 oraz wykazanie udziału interleukiny IL1 w regulacji ekspresji białka MCP-1, ważnego regulatora stanu zapalnego.
- 5) Całość dorobku naukowego wskazuje, że doktor Aneta Kasza jest dojrzałym, cenionym i twórczym pracownikiem naukowym.
- 6) Prace wyodrębnione w postępowaniu habilitacyjnym i dorobek naukowy doktor Anety Kaszy uzasadniają nadanie stopnia doktora habilitowanego. Całokształt Jej dorobku naukowego stanowi liczący się wkład do nauki w reprezentowanych przez Ocenianą badaniach z zakresu biochemii. Wartość merytoryczna osiągnięć naukowych potwierdza Jej istotną pozycję naukową oraz pełne kwalifikacje do samodzielnego prowadzenia działalności badawczej. Wyrażam opinię, że doktor Aneta Kasza w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych, dyscyplinie biochemii.

Dr Aneta Kasza należy do dojrzałych pracowników nauki. Największa aktywność naukowa przypada u badaczy na różne okresy, ale najważniejsze jest uzyskanie wysokiego, światowego poziomu badań i opublikowanie wyników w prestiżowych czasopismach. W przypadku dr Anety Kaszy stwierdzam, że uzyskane wyniki badań nad regulacją przez interleukinę 1 i epidermalny czynnik wzrostu poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego

Elk-1 są bardzo wartościowe, a przygotowane publikacje już obecnie spotykają się z dużym zainteresowaniem. Powyższe wnioski oraz cechy dr Anety Kaszy i Jej całkowity dorobek naukowy upoważniają mnie, na podstawie Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki (Dz.U. z 2003 r., nr 65, Dz.U. z 2005 r. nr 164, Dz.U. z 2011 nr 84) do zwrócenia się do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o przyjęcie osiągnięcia naukowego w pełni wystarczającego do uzyskania stopnie doktora habilitowanego. Ponadto wnioskuję o wyróżnienie, które uzasadniam uzyskaniem przez Habilitantkę osiągnięcia naukowego ważnego dla dziedziny biologia i dyscypliny biochemia, polegającego na wykazaniu udziału domeny ETS czynnika transkrypcyjnego Elk-1 w regulacji ekspresji białka SRF, wykazanie, że czynnik wzrostu naskórka EGF reguluje ekspresję inhibitora typu 1 aktywatora plazminogenu PAI-1 oraz wykazanie udziału interleukiny IL1 w regulacji ekspresji białka MCP-1, ważnego regulatora stanu zapalnego.



Prof. dr hab. Ryszard Słomski

e-mail slomski@up.poznan.pl

Poznań, 17.05.2013 r.