UNIWERSYTET GDAŃSKI

IN MARI VIA CUA

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii
Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk, 15 listopada 2014 r.

Prof. dr hab. Krzysztof P. Bielawski
Zakład Diagnostyki Molekularnej
80-822 Gdańsk ul. Kładki 24
tel. 058 523 63 14
fax 058 523 64 26
kom. 725 991 243
bielawski@biotech.ug.edu.pl

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Pani Doktor Agnieszki Łobody
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Pani Doktor Agnieszka Łoboda jest absolwentką Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na którym w 2002 roku uzyskała tytuł magistra biochemii na podstawie pracy magisterskiej wykonanej pod opieka Pana Prof. dr hab. Andrzeja Kleina.

Badania naukowe przedstawione w rozprawie doktorskiej zatytułowanej „Transkryptom angiogenny komórek śródbłonka mikronaczyń – wpływ niedotlenienia i oksygenazy hemowej-1" Pani dr Łoboda prowadziła w ramach studium doktoranckiego na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (października 2002-czerwiec 2006) w zespole naukowym kierowanym przez Pana prof. dr hab. Józefa Dulaka, który również był promotorem pracy doktorskiej Kandydatki. Prace doktorską Pani Agnieszka Łoboda obroniła na tym samym Wydziale w czerwcu 2006 roku.

W październiku 2006 roku Pani Doktor podjęła pracę w Zakładzie Biotechnologii Medycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, początkowo na stanowisku asystenta, a od stycznia 2008 – adiunkta, kontynuując badania w zespole naukowym kierowanym przez Pana Profesora Dulaka.

Ocenę dorobku dr Agnieszki Łobody przygotowałem w oparciu o przesłane, bardzo dobrze przygotowane materiały w postaci:

- autoreferatu w języku polskim i angielskim w którym przedstawiono i scharakteryzowano rozwój kariery naukowej przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora,
- wykazu opublikowanych prac naukowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (w j. polskim i angielskim),

- tekstów publikacji stanowiących monotematyczny cykl prac wskazanych jako osiągniecie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego,
- oświadczeń współautorów prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego,
- spisu wszystkich publikacji naukowych,
- tekstów wybranych publikacji stanowiących pozostały dorobek naukowy, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora.

I. Ocena osiągniecia naukowego wskazanego jako podstawa habilitacji

Jako podstawa postępowania habilitacyjnego Pani Doktor Agnieszki Łobody wskazany został cykl sześciu prac oryginalnych i jednej pracy przeglądowej pod wspólnym tytułem „Rola czynników transkrypcyjnych HIF i Nrf2 w regulacji ekspresji genów", opublikowanych w latach 2008-2013 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

W trzech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, w dwóch - ostatnim; w czterech publikacjach, w tym w pracy przeglądowej – również autorem do korespondencji.

Są to publikacje o wysokim współczynniku oddziaływania (IF); łączną wartość IF wskazanych prac wynosi 26,946 a całkowita liczba punktów MNiSW = 245. Liczba cytowań tych prac, podana przez Habilitantkę na podstawie bazy Web of Science wg stanu z maja 2014 wynosiła 149, aktualnie wynosi 180. Ocena wkładu Habilitantki przedstawiona przez innych współautorów potwierdza Jej istotną rolę w powstanie tych prac. Wszystkie siedem zostało opublikowanych w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, były zatem poddane bardzo wnikliwym recenzjom stąd ograniczę się w swojej ocenie do krótkiego podsumowania tychże prac oraz pozostałych osiągnięć przedstawionych w rozprawie habilitacyjnej.

Spójny tematycznie cykl sześciu publikacji oryginalnych zaproponowanych przez Habilitantkę jako podstawa postępowania habilitacyjnego łączy wspólny cel jakim była próba określenia roli indukowanych przez niedotlenienie czynników transkrypcyjnych z rodziny HIF (ang. hypoxia inducible factor) oraz czynnika transkrypcyjnego Nrf2 w regulacji ekspresji wybranych genów. Zastosowano dla osiągnięcia tego celu dwa modele badawcze: komórki śródbłonka mikronaczyń, HMEC-1 (ang. *human microvascular endothelial cells-1*) oraz komórki proksymalne nerki LLC-PK1 (ang. *renal proximal tubular epithelial cells*).

Pierwsza publikacja z cyklu, która ukazała się w **2008** roku w czasopiśmie Food and Chemical Toxicology (Boesch-Saadatmandi i wsp., 2008),(IF2008=2,321), prezentuje wyniki wskazujące, iż zahamowanie ekspresji genu kodującego czynnik transkrypcyjny Nrf2 (ang. *nuclear erythroid 2-related factor*) i regulowanego przez ten czynnik genu oksygenazy hemu HO-1 (ang. *heme oxygenase*) może być ważnym mechanizmem działania ochratoksyny A (OTA). Adenowirusowa nadekspresja Nrf2 przeciwdziała indukowanemu przez OTA wzrostowi profibrotycznego transformującego czynnika wzrostu (TGFβ) oraz poziomu reaktywnych form tlenu.

Kolejne dwie publikacje **z 2009 roku** koncentrowały się z kolei na próbach określenia roli innego czynnika transkrypcyjnego HIF-1 (ang. *hypoxia-inducible factor 1*). Autorom publikacji z czasopisma *Antioxidants & Redox Signaling* (**Loboda A**, Stachurska A, Florczyk U, Rudnicka D, Jazwa A, Wegrzyn J, Kozakowska M, Stalinska K, Poellinger L, Levonen AL, Yla-Herttuala S, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 induction attenuates Nrf2-dependent IL-8 production in human endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*, 2009a, 11: 1501-1517) (IF_{2009}=7,581) udało się m.in. wykazać, iż aktywacja czynnika transkrypcyjnego HIF-1 w komórkach śródbłonka prowadzi do zwiększonej ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyń VEGF i równocześnie do obniżenia poziomu interleukiny 8 (IL-8) i oksygenazy hemowej-1 (HO-1). Z kolei zależne od HIF-1 zahamowanie ekspresji IL-8 jest spowodowane obniżeniem ekspresji czynnika transkrypcyjnego Nrf2a ekspresja IL-8 jest niezależna od HO-1. Aktywacja ta może następować m.in. przez niedotlenienie czy aktywatory chemiczne. W publikacji z *Vascular Pharmacology* (**Loboda A**, Stachurska A, Dorosz J, Zurawski M, Wegrzyn J, Kozakowska M, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 attenuates Ref-1 expression in endothelial cells: reversal by siRNA and inhibition of geranylgeranylation. *Vascular Pharmacol*, 2009b, 5: 133-139) (IF_{2009}=2,044) wykazano z kolei że ktywacja HIF-1 obniża ekspresję czynnika Ref-1, białka zaangażowanego w naprawę DNA oraz ważnego regulatora stanu oksydoredukcyjnego komórki. Z drugiej strony, wyciszenie ekspresji HIF-1 (poprzez zastosowanie siRNA) przeciwdziała zahamowaniu Ref-1 przez niedotlenienie, co może prowadzić do aktywacji mechanizmów naprawczych i zmniejszenia częstości mutacji i/lub niestabilności genetycznej.

Kolejna publikacja z cyklu, która ukazała się drukiem w czasopiśmie *Free Radical Biology & Medicine* **w 2011 roku**, poszerza badania realizowane przez Habilitantkę o drugi z czynników transkrypcyjnych należących do rodziny HIF – HIF-2 (Florczyk U, Czauderna S, Stachurska A, Tertil M, Nowak W, Kozakowska M, Poellinger L, Jozkowicz A, **Loboda A*,** Dulak J*. Opposite effect of HIF-la and HIF-2a on regulation of IL-8 expression in endothelial cells. Free Radic Biol Med, 2011: 51: 1882-1892) (IF_{2011}=5,423). Uzyskane przez autorów tej publikacji wyniki jednoznacznie wskazują na odmienną regulację ekspresji IL-8 przez HIF-1 oraz HIF-2. W przeciwieństwie do HIF-1, czynnik HIF-2 zwiększa ekspresję interleukiny 8 w sposób niezależny od Nrf2. HIF-2 zwiększa aktywność Sp-1 oraz ekspresję protoonkogenu *c-Myc*. W warunkach niedotlenienia pomimo stabilizacji obu izoform, HIF-lα oraz HIF-2α, dochodzi do zahamowania ekspresji IL-8 na drodze zależnej od blokowania Nrf2 oraz c-Myc. Uzyskane z tej pracy wnioski niewątpliwie poszerzają wiedzę na temat tych dwóch należących do tej samej rodziny, ale nieidentycznych czynników transkrypcyjnych, regulowanych przez niskie stężenie tlenu.

W tym samym **2011 roku** w *Toxicology Letters* ukazała się kolejna publikacja współautorstwa Pani Doktor Łobody (Stachurska A, Kozakowska M, Jozkowicz A, Dulak J, **Loboda A*.** Aristolochic acid I and ochratoxin A differentially regulate VEGF expression in porcine kidney epithelial cells – the involvement of SP-1 and HIFs transcription factors. Toxicol Lett; 2011: 204: 118-126) (IF_{2011}=3,230), gdzie kontynuowano badania funkcji czynnika HIF-2 w komórkach nabłonka nerki.

Udowodniono, że aktywacja czynnika HIF-2 odgrywa rolę w regulacji ekspresji VEGF w komórkach nabłonka nerki w warunkach patologicznych. Obniżenie ekspresji VEGF pod wpływem ochratoksyny A może z kolei być odwrócone przez nadekspresję HIF-2. Inne wnioski płynące z tej pracy wskazują iż HIF-1 oraz Sp-1 są ważnymi mediatorami zwiększenia ekspresji VEGF pod wpływem innej toksyny, kwasu aristolochowego (ang. *aristolochic acid I*, AAI).

Ostatnia, szósta praca z cyklu, opublikowana została **w 2013 roku** (Stachurska A, Ciesla M, Kozakowska M, Wolffram S, Boesch-Saadatmandi C, Rimbach G, Jozkowicz A, Dulak J, **Loboda A***. Cross-talk between microRNAs, nuclear factor E2-related factor 2, and heme oxygenase-1 in ochratoxin A-induced toxic effects in renal proximal tubular epithelial cells. *Mol Nutr Food Res.* 2013: 57: 504-515.) (IF2012=4,301) i skupia się na analizie zmian ekspresji microRNA z wykorzystaniem modelu komórek proksymalnych nerki. Konkluzją płynącą z tej pracy jest dobrze udokumentowana obserwacja, iż zahamowanie ekspresji mikroRNA poprzez zastosowanie anti-miR-132 oraz anti-miR-200c przeciwdziała wywołanemu przez OTA spadkowi ekspresji HO-1, wzrostowi poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) i ekspresji TGFβ.

Dopełnieniem osiągnięcia naukowego Habilitantki jest publikacja przeglądowa w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym: *Molecules and Cells* (IF=2,046) z 2010 roku (**Loboda A***, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors - similar but not identical. Mol Cells. 2010; 29: 435-442, która w wyczerpujący sposób przedstawia oba czynniki transkrypcyjne HIF-1 i HIF-2, porównując ije i uwypuklając różnice. Praca ta do chwili obecnej cytowana była 88 razy (74 razy w momencie składania wniosku). Tak znaczna liczba cytowań świadczy niewątpliwie o wadze poruszanych w pracy zagadnień lecz pośrednio również o jakości i zawartości merytorycznej samej publikacji.

II. Ocena pozostałych prac nie wchodzących w skład osiągniecia naukowego

W części autoreferatu omawiającej swoje pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze, wynikiem których były między innymi publikacje nie włączone do zestawu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, Pani Doktor Agnieszka Łoboda przedstawiła syntetycznie siedem projektów, w których uczestniczy m.in. współpracując z innymi zespołami naukowymi UJ (zespół prof. Pyzy z Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi, zespół prof. Nowakowskiej z Wydziału Chemii) i ośrodkami naukowymi w Polsce (zespół prof. Zaprutko z Uniwersytet Medyczny w Poznaniu).

Jednym z najnowszych projektów, współrealizowanych przez Panią Doktor jest grant z firmą Selvita, finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach Programu Badań Stosowanych, będący poszukiwaniem nowych inhibitorów HO-1 z zamiarem ich zastosowania w terapii przeciwnowotworowej. Może to stanowić próbę łączenia zainteresowań naukowych skoncentrowanych na badaniach podstawowych z badaniami o charakterze aplikacyjnym.

Dotychczasowy dorobek publikacyjny Pani Doktor będący efektem realizacji powyższych projektów jest w moim przekonaniu ponadprzeciętny, przewyższający wymagania oczekiwane od kandydatów ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Stanowi go 28 publikacji indeksowanych w bazie Journal Citation Reports. Habilitantka jest pierwszym autorem 9 z nich a w dwóch pracach jest autorem korespondencyjnym. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż aż 8 prac opublikowano w czasopismach o współczynniku oddziaływania (*Impact Factor, IF*) powyżej 5, a 15 publikacji posiada IF powyżej 3. Publikacja z 2008 roku z czasopisma *Antioxidants & Redox Signalin*g, w której Habilitantka jest pierwszym autorem, cytowana była do tej pory już ponad 100 razy. Imponującym osiągnięciem naukowym Kandydatki jest również to, iż aż **sześć publikacji**, których jest współautorem, opublikowanych w latach 2004-2011, **było do tej pory cytowanych już ponad 50 razy**. Wszystkie te prace są ze zbioru publikacji nie ujętych jako osiągnięcie naukowe, stanowiących pozostały dorobek naukowy dr Łobody. Niewątpliwie, sukces ten jest wynikiem realizacji projektów i współpracy w znakomitym zespole naukowym, kierowanym przez prof. dr hab. Józefa Dulaka.

Całkowity dorobek naukowy Pani Doktor Agnieszki Łobody w momencie złożenia wniosku o rozpoczęcie procedury nadania stopnia doktora habilitowanego to 45 publikacji, z czego 35 zostało opublikowanych w renomowanych czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż dwanaście publikacji powstało przed uzyskaniem stopnia doktora (co jest niewątpliwym osiągnięciem Kandydatki), natomiast pozostałe 33 są dorobkiem naukowym Pani Doktor z lat 2006-2013.

Liczba cytowań podana przez Habilitantkę na podstawie bazy Web of Science (WoS) wg stanu z maja 2014 wynosiła 731 razy (670 bez autocytowań); łączny współczynnik oddziaływania tych prac równy był 129,233. Indeks Hirscha według bazy WoS wynosił 15, natomiast według bazy Scopus -16.

Aktywność naukowa Habilitantki przejawia się również w Jej udziale w licznych konferencjach międzynarodowych i krajowych, zarówno w postaci wystąpień ustnych (26) jak i plakatowych (ponad 45). W dorobku naukowym Habilitantki znajdują się również rozdziały w książkach związanych z tematyką biologii naczyniowej, m.in. dwa rozdziały w wydanego w 2014 roku opracowania pod tytułem: „Angiogenesis and vascularisation - cellular and molecular mechanisms in health and Diseases", którego dr Łoboda jest współredaktorem.

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia naukowego wskazanego jako podstawa habilitacji, jak i całego, imponującego na tym etapie kariery zawodowej, dorobku publikacyjnego Pani Doktor Agnieszki Łobody, stwierdzam, iż efekty działalności naukowej Habilitantki bez wątpienia stanowią wartościowy wkład w poznanie roli czynników transkrypcyjnych HIF-1, HIF-2 i Nrf2 w regulacji ekspresji genów.

III. Ocena działalności organizacyjnej i popularyzatorskiej, współpracy naukowej i osiągnięć dydaktycznych Pani dr Agnieszki Łobody

Habilitantka wskazuje w przedstawionych przez siebie informacjach o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (Załącznik 4A) na swoje zaangażowanie w pozyskiwanie środków finansowych na badania. Pani Agnieszka Łoboda współrealizowała 13 projektów badawczych, finansowanych ze źródeł krajowych i zagranicznych, wśród których trzema kierowała osobiście: grant POMOST Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (2011-2014), Iuventus Plus (2012-2014) i projekt finansowany przez MNiSW w latach 2008-2011.

W części dotyczącej informacji o współpracy międzynarodowej Pani Doktor wskazuje na swoje uczestnictwo w projekcie 6. Programu Ramowego UE w latach 2006-2008 w charakterze wykonawcy w zadaniach realizowanych przez zespół naukowy Zakładu Biotechnologii Medycznej, Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ oraz w dwóch projektach w ramach programu COST. Nie znalazłem natomiast w przygotowanych materiałach informacji o jakichkolwiek stażach, krótko czy długoterminowych pobytach w ośrodkach zagranicznych, co może budzić pewien niedosyt przy tak wybitnych innych elementach składowych sylwetki zawodowej Habilitantki.

Należy mieć nadzieję, iż ten aspekt większego umiędzynarodowienia swoich kontaktów zawodowych zostanie uzupełniony i rozszerzony na kolejnym etapie kariery zawodowej Pani Doktor, gdy będzie już samodzielnym pracownikiem nauki.

Ważnym aspektem aktywności zawodowej Habilitantki jest również praca dydaktyczna. Była promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim zakończonym obroną w 2013 roku, sprawuje opiekę naukową nad kolejnym projektem pracy doktorskiej oraz pracami magisterskimi i licencjatami. W 2011 roku była członkiem komisji podczas obrony pracy doktorskiej na Uniwersytecie w Walencji. Brała także udział w organizacji wielu konferencji i spotkań naukowych; aktywnie działa w kilku stowarzyszeniach i towarzystwach naukowych. Również na polu popularyzacji nauki Pani Doktor jest aktywna, co przedstawia w dokumentacji postepowania habilitacyjnego.

Pani Doktor Agnieszka Łoboda jest laureatką wielu nagród i wyróżnień, m.in. w 2013 roku została uhonorowana prestiżową nagrodą L'Oreal Polska Dla Kobiet i Nauki, w latach 2010-2013 uzyskała stypendium naukowe dla wybitnych młodych naukowców Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Jest dwukrotną zdobywczynią stypendium „START" z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej a także stypendium tygodnika „POLITYKA" w ramach programu „Zostańcie z nami". Lista międzynarodowych i krajowych nagród za działalność naukową liczy 19 pozycji i jest do prawdy imponująca na obecnym etapie kariery zawodowej Habilitantki.

Podsumowując aktywność dydaktyczną, organizacyjną i zaangażowanie Habilitantki w popularyzowanie nauki, można z pełną odpowiedzialnością stwierdzić, że w swojej dotychczasowej działalności Pani Doktor Agnieszka Łoboda zdobyła doświadczenie i umiejętności, które pozwolą podołać wymaganiom i wyzwaniom stawianym samodzielnym pracownikom naukowym.

WNIOSEK KOŃCOWY

W podsumowaniu przedstawionej przeze mnie oceny dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Pani doktor Agnieszki Łobody stwierdzam, iż w mojej opinii dorobek naukowy Habilitantki całkowicie odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Nie budzą zastrzeżeń osiągniecia dydaktyczne i organizacyjne Pani Doktor.

Biorąc pod uwagę wszystkie zawarte w mojej opinii argumenty, stwierdzam, iż Habilitantka spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w stosownych przepisach i **wnoszę, by Rada Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie nadała Pani dr Agnieszce Łobodzie stopnień doktora habilitowanego.**

Wnioskuję również do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie **o wyróżnienie niniejszej rozprawy habilitacyjnej** ze względu na bardzo znaczący wkład Pani dr Agnieszki Łobody w powstanie wszystkich siedmiu prac stanowiących osiągnięcie naukowe – podstawę postępowania habilitacyjnego, ich wartość naukową oraz znakomity cały dorobek naukowy Habilitantki.

Krzysztof Brzóska