Prof. dr hab. Piotr P. Stępień
UNIWERSYTET WARSZAWSKI
INSTYTUT GENETYKI i
BIOTECHNOLOGII
ul. Pawińskiego 5A
02-106 Warszawa
tel. (22) 659-2240
fax. (22) 658-4176
email: stepien@ibb.waw.pl

14 października 2014

Recenzja dorobku i osiągnięcia naukowego doktor Agnieszki Łobody.

Pani Agnieszka Łoboda studiowała na Wydziale Biotechnologii UJ i uzyskała tytuł magistra w zakresie mikrobiologii w 2002 r. W latach 2002-2006 była asystentką i doktorantką w Zakładzie Biotechnologii Medycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, gdzie uzyskał tytuł doktora nauk biologicznych w 2006 r. Tematem jej pracy doktorskiej był transkryptom angiogenny komórek śródbłonka mikronaczyń - wpływ niedotlenienia i oksygenazy hemowej - 1, promotorem tej rozprawy doktorskiej był prof. dr hab. Józef Dulak. Od roku 2008 pani Łoboda jest adiunktem w Zakładzie Biotechnologii Medycznej UJ.

Po zakończeniu doktoratu pani Agnieszka Łoboda nie odbyła długoterminowych staży podoktorskich, pozostała w swoich zainteresowaniach naukowych w kręgu tematyki badawczej Zakładu Biotechnologii Medycznej: to jest problematyce związanej z metabolizmem komórek śródbłonka naczyń krwionośnych, a w szczególności z hipoksją.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe (w nowym trybie) pod tytułem " Rola czynników transkrypcyjnych HIF i Nrf2 w regulacji ekspresji genów" jest przedstawione w formie siedmiu prac opublikowanych w czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej, o sile przebicia (impact factor) od 7,6 do 2,04. Sześć z nich to prace eksperymentalne, pozostała

praca to artykuł przeglądowy. Wszystkie prace prezentują badania autorki nad molekularnymi mechanizmami regulacji metabolizmu w komórkach śródbłonka.

Sumaryczny IF tych publikacji wynosi ok. 27, zaś prace te były cytowane 149 razy. Jest to bardzo dobry wynik parametryczny, świadczący o wadze, jaka świat naukowy przywiązuje do badań habilitantki. Na uwagę zasługuje także fakt bardzo intensywnego cytowania dwóch prac: artykuł przeglądowy w Mol Cells opublikowany w roku 2010 był cytowany aż 74 razy, zaś eksperymentalna praca w prestiżowym Antioxid. Redox. Signal. była cytowana 26 razy.

Wszystkie prace wchodzące w skład habilitacji są zespołowe, ale na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że habilitantka była w czterech z tych publikacji autorem korespondencyjnym, zaś w dwóch innych pierwszym autorem. Świadczy to o podstawowej i znaczącej roli habilitantki w prowadzeniu badań oraz w pisaniu i redagowaniu publikowanych manuskryptów, jej przeważający wkład w autorstwo tych prac nie ulega wątpliwości. Ponadto, stosowne oświadczenia współautorów są załączone do dokumentacji. W tym przypadku zrezygnowano z procentowego ustalania wkładu poszczególnych autorów, podając jedynie które eksperymenty lub jaki udział w pisaniu pracy mieli poszczególni współautorzy. Ten sposób jest lepszy od podawania procentów, arbitralnie ustalanej miary zjawisk nie poddających się wyliczaniu. Zgodnie z ustawą, udziały procentowe podane są jedynie jako oświadczenia habilitantki w odniesieniu do wszystkich publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego; we wszystkich udział pani Łobody jest znaczący.

Podstawowym problemem naukowym, jakim zajmowała się habilitantka było ustalenie roli indukowanych przez niski poziom tlenu (hipoksję) ludzkich czynników transkrypcyjnych z rodziny HIF oraz czynnika Nrf2 w regulacji ekspresji wybranych genów w komórkach śródbłonka naczyniowego oraz komórkach proksymalnych nerki.

Hipoksja czyli niski poziom tlenu jest silnym induktorem wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, ponadto spadek stężenia tlenu powoduje zwiększenie poziomu stresu oksydacyjnego w komórkach. Niedotlenienie jest istotnym objawem wielu stanów patologicznych jak zawały serca, udar mózgu, czy rozwój nowotworów oraz choroby nerek. Z tych powodów badania habilitantki, należące do badań podstawowych z zastosowaniem nowoczesnych technik biologii molekularnej, mogą mieć istotne znaczenie dla zrozumienia fizjologii stanów chorobowych i projektowania terapii.

W ochronie komórek przed szkodliwymi skutkami stresu oksydacyjnego pełnią istotną rolę białka Nrf2 i HO-1, którymi zajmowała się habilitantka. Modelami badawczymi były komórki poddawane hipoksji lub działaniu związków, których działanie symuluje niedotlenienie. Habilitantka ustaliła, że poziom białka VEGR silnie wzrasta pod wpływem niedotlenienia, jednak niedotlenienie i aktywacja czynnika HIF-1 może prowadzić do zwiększenia ekspresji niektórych białek pro-angiogennych, podczas gdy poziom innych czynników proangiogennych może ulegać obniżeniu. Wyniki te są szczególnie cenne, gdyż mogą mieć znaczenie kliniczne: hamowanie czynnika HIF-1 jako proponowana terapia antyangiogenna może okazać się niewystarczające. Ponadto, wyniki autorki sugerują istnienie kompensacyjnych mechanizmów angiogenezy w warunkach terapii anty-HIF-1 i powinny być brane pod uwagę przy planowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych. Stanowi to ważne osiągnięcie naukowe habilitantki.

Cennym osiągnięciem jest także stwierdzenie, że regulacja ekspresji IL-8 jest dokonywana przez dwie formy HIF : zależne od HIF-1 hamowanie ekspresji jest wynikiem obniżenia poziomu Nrf2, natomiast czynnik HIF-2 zwiększa ekspresję IL-8 w sposób niezależny od Nrf2. Ponadto, habilitantce udało się wykazać, że obniżenie ekspresji Nrf2 i HO-1 jest wynikiem zwiększonego poziomu mikro RNA : miR-132 i miR200c.

Przedstawione wyniki stanowią istotne osiągnięcie naukowe, tym bardziej cenne, gdyż dostarczyło nowych, nieznanych uprzednio faktów mogących mieć znaczenie dla planowania terapii. Jestem przekonany, że prezentowane wyniki w istotny sposób wzbogaciły wiedzę na temat mechanizmów odpowiedzi komórkowej na hipoksję.

Na uwagę zasługuje niezwykle intensywna działalność naukowa dr Łobody. Poza publikacjami wchodzącymi w skład habilitacji, opublikowała 28 prac o sumarycznym IF 102,5, były one cytowane 582 razy. W powyższej liczbie mieści się 16 prac opublikowanych po uzyskaniu doktoratu w 2006 roku. Indeks Hirscha habilitantki wynosi 15, zaś suma cytowań bez autocytacji wynosi 670. Są to bardzo dobre wyniki, odzwierciedlające istotność badań habilitantki.

Pani dr Łoboda była wykonawcą w 10 grantów, ponadto kierowała trzema grantami. Warto podkreślić, że część grantów była spoza Polski : Wellcome Trust i 6th EU Frame Project. Ponadto była laureatka licznych stypendiów i nagród, z ważniejszych wymienić należy stypendium START Fundacji Nauki Polskiej i stypendium naukowe Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. Ponadto opiekowała się doktorantami, w tym także jako promotor pomocniczy, oraz uczestniczyła w popularyzacji nauki i prowadziła liczne wykłady w ramach kursów i szkoleń.

Podsumowując, zarówno osiągnięcie naukowe, jak i aktywność naukowa, organizacyjna i dydaktyczna doktor Łobody zasługują na bardzo wysokie oceny. Przedstawione badania są na bardzo wysokim poziomie i świadczą o głębokiej wiedzy habilitantki. Osiągnięcie naukowe habilitantki jest szczególnie cenne, ponieważ stanowi znakomite połączenie badań podstawowych z możliwymi zastosowaniami w medycynie. Dr Łoboda jest dojrzałą badaczką, znakomicie wykorzystującą techniki biologii molekularnej w rozwiązywaniu podstawowych problemów funkcjonowania układu krwionośnego.

Przedstawione osiągnięcie naukowe spełnia zatem wszystkie wymogi ustawowe i ubieganie się dr Łobody o stopień naukowy doktora habilitowanego uważam za w pełni uzasadnione. Z powyższych powodów wnoszę do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego o nadanie pani doktor Agnieszce Łobodzie stopnia doktora habilitowanego.

UNIWERSYTET WARSZAWSKI
WYDZIAŁ BIOLOGII
INSTYTUT GENETYKI I BIOTECHNOLOGII
prof. dr hab. Piotr Stępień