UNIWERSYTET GDAŃSKI

IN MARI VIA CUA

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Gdańsk, 10 października 2016 r.

Prof. dr hab.
Krzysztof P. Bielawski
Zakład Diagnostyki Molekularnej

Ocena osiągniecia naukowego, pozostałego dorobku naukowego, działalności organizacyjnej, dydaktycznej i popularyzatorskiej
Pani Doktor Barbary Węgiel
w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego nauk biologicznych

Pani Doktor Barbara Węgiel jest absolwentką Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na którym w 2004 roku uzyskała tytuł magistra biotechnologii w zakresie biologii molekularnej na podstawie pracy magisterskiej wykonanej pod opieką Pana Prof. dr hab. Józefa Dulaka.

Badania naukowe przedstawione w rozprawie doktorskiej zatytułowanej „Rola biliwerdyny i tlenku węgla w inicjacji przekazu sygnału przez szlak PI3K-Akt w makrofagach i komórkach śródbłonka" Pani dr Węgiel prowadziła w ramach współpracy z zespołem naukowym Pana prof. Fritza Bacha ze Szkoły Medycznej Harvarda w Bostonie. Rozprawę doktorską Habilitantka obroniła w 2006 roku na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Promotorem był Pan prof. dr hab. Józef Dulak a ko-promotorem Pan prof. Fritz Bach.

Pani doktor Barbara Węgiel uzyskała ponadto w 2007 roku w Szwecji stopień naukowy doktora nauk klinicznych w zakresie urologii na podstawie pracy: „Cellular pathways in angiogenesis and tumor invasion in prostate cancer".

W latach 2007-2009 Pani Doktor odbyła staż podoktorski w Zakładzie Chirurgii Szkoły Medycznej Harvarda w Bostonie, a po zakończeniu stażu została asystentem (instructor) a następnie w 2011 roku adiunktem (assistant professor) w zespole naukowym kierowanym przez prof. Leo Otterbeina.

Pani Doktor jako zaproszony naukowiec od 20011 roku współpracuje z Zakładem Medycyny Stosowanej Szpitala Uniwersyteckiego w Malmoe w Szwecji oraz jako wykładowca w dziedzinie onkologii molekularnej w Szkole Medycznej Aston w Birmingham, Wielka Brytania.

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed
80-307 Gdańsk
ul. Antoniego Abrahama 58
tel. 058 523 63 14,
kom. 725 991 243
bielawski@biotech.ug.edu.pl

MWB

I. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego Pani Doktor Barbary Węgiel wskazany został cykl czterech prac oryginalnych i jednej pracy przeglądowej pod wspólnym tytułem „**Metabolizm hemu w biologii nowotworów**", opublikowanych w latach 2011-2015 w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

W trzech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, w dwóch pozostałych - ostatnim; we wszystkich pięciu również autorem do korespondencji.

Są to publikacje o wysokim współczynniku oddziaływania (IF); łączna wartość IF wskazanych prac wynosi 38,005 a całkowita liczba punktów MNiSW = 205.

Liczba cytowań tych prac, podana przez Habilitantkę na podstawie bazy Web of Science wg stanu z marca 2016 wynosiła 57, aktualnie (09.10.2016) wynosi **92** (100 cytowań wg bazy Scopus). Ocena wkładu Habilitantki przedstawiona przez innych współautorów potwierdza Jej istotną rolę w powstanie tych prac. Wszystkie pięć 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 czterech publikacji oryginalnych zaproponowanych przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe, czyli podstawa postępowania habilitacyjnego łączy wspólny cel jakim była próba określenia roli metabolizmu hemu w rozwoju, wzroście oraz przerzutowaniu nowotworów.

Pierwsza publikacja z cyklu, która ukazała się w **2011 roku** w czasopiśmie *Proceedings of the National Academy of Sciences* (Otterbein LE, Hedblom A, Harris C, Csizmadia E, Gallo D, **Wegiel B**. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide modulate DNA repair through ataxia-telengiectasia mutated (ATM) protein; IF_{2011}=9,681), prezentuje wyniki opisujące rolę oksygenazjonizujacym.y hemowej (HO-1) i tlenku węgla (CO) w regulacji naprawy DNA w odpowiedzi na traktowanie komórek chemoterapeutykami lub promieniowaniem jonizującym.

Kolejna praca **z 2013 roku**, opublikowana w prestiżowym czasopiśmie *Cancer Research* (**Węgiel B**, Gallo D, Csizmadia E, Harris C, Belcher J, Vercellotti GM, Penacho N, Seth P, Sukhatme V, Ahmed A, Pandolfi PP, Helczynski L, Bjartell A, Persson JP, Otterbein LE; Carbon monoxide expedites metabolic exhaustion to inhibit tumor growth; IF_{2011}=9,284), przedstawia niezwykle interesujące wyniki badań mechanizmu działania endogennego tlenku węgla (CO), który, poprzez m.in. przejściową aktywację mitochondriów i generowanie reaktywnych form tlenu (ROS), doprowadza do efektu tzw. „wyczerpania metabolicznego" w komórkach nowotworowych. Wyniki tych eksperymentów sugerują, że niewielkie,

terapeutyczne stężenia CO mogą potencjalnie być stosowane jako adiuwant do ograniczania skutków ubocznych chemo- lub radioterapii.

Na uwagę zasługuje w tym miejscu to, iż wagę opisanych w artykule odkryć związanych z potencjalną terapeutyczną rolą tlenku węgla w leczeniu nowotworów dostrzegł wydawca czasopisma Cancer Research wydając grudniowy numer w 2013 roku z okładką ilustrującą wyniki z publikacji współautorstwa Pani dr Węgiel.

Kolejna praca **z 2014 roku**, opublikowana w czasopismie *Cell Death and Disease* (**Wegiel B**, Hedblom A, Li M, Gallo D, Csizmadia E, Harris C, Nemeth Z, Zuckerbraun B, Soares M, Persson JL, Otterbein LE. Heme oxygenase-1 derived carbon monoxide permits maturation of myeloid cells; IF2014=5,014) koncentruje się z kolei na badaniu roli HO-1 i CO w komórkach szpiku kostnego i makrofagów w mikrośrodowisku guza. Dr Wegiel w publikacji tej wykazała po raz pierwszy, że oksygenaza hemowa i tlenek węgla skutecznie zwiększają różnicowanie komórek mieloidalnych w makrofagi w szpiku kostnym.

Ostatnia, czwarta praca z cyklu opublikowana została **w 2015 roku** w *Oncotarget* (Nemeth Z, Li M, Seth P, Csizmadia E, Dome B, Johansson M, Persson J, Otterbein LE, **Wegiel B.** Heme oxygenase-1 in macrophages controls prostate cancer progression; IF2015=6,359). Jest kontynuacją badań funkcji HO-1 w makrofagach, prowadzonych w tym wypadku na modelu raka gruczołu krokowego. Habilitantka wykazała, iż HO-1 w makrofagach związanych z tym rakiem może regulować proces transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT) oraz wzrost nowotworu.

Dopełnieniem osiągnięcia naukowego Habilitantki jest publikacja przeglądowa w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym: *Antioxidant & Redox Signaling* **z 2014 roku** (**Wegiel B**, Nemeth Z, Costa M, Bulmer A, Otterbein LE. Heme oxygenase-1: a metabolic Nike; IF_{2013}=7,667), która w wyczerpujący sposób przedstawia zagadnienia związane z funkcją oksygenazy hemowej w metabolizmie hemu w kontekście powiązań z innymi szlakami metabolicznymi. Praca ta do chwili obecnej cytowana była 24 razy (15 razy w momencie składania wniosku). Ta znaczna liczba cytowań w 2 lata od ukazania się pracy przeglądowej świadczy niewątpliwie o wadze poruszanych w niej 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 Barbara Węgiel przedstawiła syntetycznie cztery projekty, w których zajmowała się m.in. badaniami:

- ścieżki degradacji hemu w angiogenezie i biologii naczyniowej (2 publikacje),

- roli biliwerdyny reduktazy w makrofagach (4 publikacje),
- ścieżki degradacji hemu w trakcie sepsy (3 publikacje),
- roli regulatora cyklu komórkowego - cykliny A1 w raku prostaty (3 publikacje).

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. Stanowią go 23 publikacje oryginalne i 10 przeglądowych. Wszystkie indeksowane są w bazie Journal Citation Reports. Habilitantka jest pierwszym autorem 16 z nich a w trzech pracach jest autorem korespondencyjnym. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż aż **6 prac** opublikowano w czasopismach o współczynniku oddziaływania (*Impact Factor, IF*) **powyżej 10** a 17 prac z IF powyżej 5.

Cztery prace, w których Habilitantka jest współautorem opublikowane zostały w czasopismach o IF powyżej 14, przy czym w dwóch z nich: w publikacji z 2008 roku w *Journal of National Cancer Instutute* (IF_{2008}=14,933) i w publikacji z 2010 roku w *Circulation* (IF_{2010}=14,429) Pani Doktor Węgiel jest pierwszym autorem, z szacowanym przez siebie wkładem pracy na poziomie odpowiednio 75% i 70%.

Publikacja doświadczalna z 2007 roku z czasopisma *Proceedings of the National Academy of Sciences* w której Habilitantka jest współautorem, cytowana była do tej pory już ponad 100 razy (109 wg WoS, stan na 09.10.2016), a praca przeglądowa z *Journal of Molecular Medicine* - 121 razy. Imponującym osiągnięciem naukowym Habilitantki jest również to, iż aż **sześć publikacji**, których jest współautorem, **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 Węgiel. Niewątpliwie, sukces ten jest wynikiem realizacji projektów i współpracy w znakomitych zespołach naukowych, zarówno w Polsce, w zespole kierowanym przez prof. dr hab. Józefa Dulaka, jak i w ośrodkach zagranicznych, zwłaszcza w obecnym miejscu pracy Habilitantki – Szkole Medycznej Harvarda w Bostonie, USA.

Całkowity dorobek naukowy Pani Doktor Barbary Węgiel w momencie złożenia wniosku o rozpoczęcie procedury nadania stopnia doktora habilitowanego to 38 publikacji. Wszystkie opublikowane zostały w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej.

Liczba cytowań podana przez Habilitantkę na podstawie bazy Web of Science (WoS) wg stanu z marca 2016 wynosiła 972 razy (907 bez autocytowań); łączny współczynnik oddziaływania tych prac równy był 258,244. Indeks Hirscha (h) według bazy WoS wynosił 18. Wskaźniki te wzrosły i obecnie (09.10.2016) wynoszą odpowiednio: 1095 wszystkich cytowań i 1022 bez autocytowań a współczynnik h równy jest 20.

Aktywność naukowa Habilitantki przejawia się również w Jej udziale w licznych konferencjach międzynarodowych i krajowych, zarówno w postaci wygłoszonych referatów na zaproszenie (13),

wystąpień ustnych (17) jak i plakatowych (26). W dorobku naukowym Habilitantki znajdują się również dwa rozdziały w książkach związanych z tematyką metabolizmu hemu.

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia naukowego wskazanego jako podstawa habilitacji, jak i całego, imponującego na tym etapie kariery zawodowej, dorobku publikacyjnego Pani Doktor Barbary Węgiel, stwierdzam, iż efekty działalności naukowej Habilitantki bez wątpienia stanowią wartościowy wkład w poznanie zagadnień związanych z metabolizmem hemu.

III. Ocena działalności organizacyjnej i popularyzatorskiej, współpracy naukowej i osiągnięć dydaktycznych Pani dr Barbary Węgiel

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 Barbara Węgiel współrealizowała 5 zakończonych projektów badawczych, finansowanych ze źródeł zagranicznych, wśród których trzema kierowała osobiście: m.in. projektem pt: „Heme degradation pathway and immunomodulation in prostate cancer" finansowanym przez National Institutes of Health w latach 2013-2015.

Dwa projekty, którymi kieruje obecnie również finansowane są z funduszy amerykańskich: to kolejny grant NIH zatytułowany „Role of biliverdin reductase during sterile inflammation in the liver", realizowany w latach 2016-2020 oraz grant uzyskany w ramach *Beth Israel Deaconess Medical Center start-up funding* w Szkole Medycznej Harwarda w Bostonie.

W części dotyczącej informacji o współpracy międzynarodowej Pani Doktor wskazuje na swoją wieloletnią współpracę z dr Persson i dr Bjartell ze Szpitala Uniwersyteckiego w Malmoe w Szwecji, gdzie jest wizytującym pracownikiem naukowym. Habilitankta oprócz współpracy naukowej z tym ośrodkiem prowadzi także aktywną wymianę studentów między uniwersytetami. Współpracuje również z dr Asif Ahmed z Uniwersytetu Aston w Birmigham w Anglii, gdzie jest wykładowcą wizytującym. Również w ramach współpracy międzynarodowej Habilitantka utrzymuje aktywne kontakty naukowe z zespołem Pana Prof. Dulaka

Ważnym aspektem aktywności zawodowej Habilitantki jest również praca dydaktyczna. Była opiekunem pomocniczym w doktoracie dr Kavita Bisht zakończonym obroną w 2014 roku, magisterium p. Lisy Vikstrom z Lund University w Szwecji i licencjatu Mailin Li z Tufts University w Bostonie. Jednym z obowiązków habilitantki jest opieka i nadzorowanie studentów, pracowników technicznych oraz naukowców na stażu podoktorskim w Beth Israel Deaconess Medical Center w Bostonie. Taką opiekę sprawowała przez ostatnie 9 lat nauczając m.in. metod badawczych w laboratorium, czy też pracując wspólnie ze studentami i osobami na stażach podoktorskich nad wspólnymi projektami naukowymi.

Również na polu popularyzacji nauki Pani Doktor jest aktywna, co przedstawia w dokumentacji postępowania habilitacyjnego.

Pani Doktor Barbara Węgiel jest laureatką wielu nagród i wyróżnień, w tym także w postaci stypendiów naukowych. W 2003 roku uzyskała stypendium Unii Europejskiej w ramach programu Socrates-Erasmus oraz stypendium krajowe z MNiSW. Natomiast w roku 2009 przyznano Jej szwedzkie stypendium z Cancer Foundation. W latach 2013-2014 została uhonorowana prestiżowym stypendium Eleanor and Miles Shore Found w Harvard Medical School. Czterokrotnie była nagradzana przez towarzystwa urologiczne: European Association for Urology i European Society for Urological Research.

Podsumowując aktywność dydaktyczną, organizacyjną i zaangażowanie Habilitantki w popularyzowanie nauki, można z pełną odpowiedzialnością stwierdzić, że w swojej dotychczasowej działalności Pani Doktor Barbara Wegiel nabrała doświadczeń 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 Barbary Węgiel stwierdzam, iż w mojej opinii dorobek naukowy Habilitantki całkowicie odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Nie budzą zastrzeżeń również osiągniecia dydaktyczne i organizacyjne Pani Doktor. Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora nauk biologicznych stanowi znaczny wkład Habilitantki w rozwój nauk biologicznych.

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 popieram wniosek Pani dr Barbary Węgiel o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych.

Krzysztof Bielawski