Uniwersytet Wrocławski

Zakład Biochemii, Wydział Biotechnologii
ul. F. Joliot-Curie 14A, 50-383 Wrocław

Wrocław, 11 listopada 2016 r.

Prof. dr hab. Mariusz Olczak
Wydział Biotechnologii
Uniwersytetu Wrocławskiego
Mariusz.Olczak@uwr.edu.pl
Tel. 71-3752-710

OCENA

osiągnięcia naukowego pt.: „Metabolizm hemu w biologii nowotworów" **dr nauk biologicznych Barbary Węgiel**, adiunkta (Assistant Professor), obecnie zatrudnionej w Zakładzie Chirurgii Szkoły Medycznej Uniwersytetu Harvarda – Beth Israel Deaconess Medical Center w Bostonie

Po zapoznaniu się z dokumentacją otrzymaną w postaci oryginalnego opracowania w wersji papierowej i elektronicznej (płyta CD z plikiem pdf, zawierającym wszystkie zeskanowane dokumenty), zawierającego:

- autoreferat dr **Barbary Węgiel** przedstawiający Jej osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne,
- kopie prac naukowych dr **Barbary Węgiel**,
- wykaz publikacji i oświadczenia o wkładzie własnym współautorów,
- informacje o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej, stażach naukowych oraz o popularyzacji nauki
- kopię dyplomu dr nauk biologicznych w zakresie biochemii

ustaliłem co następuje:

Pani dr Barbara Węgiel ukończyła studia w Zakładzie Biotechnologii Medycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, przedstawiając pracę magisterską pt. „Genetic approach to the role of heme oxygenase-1 in human keratinocites". Jej promotorem był profesor Józef Dulak. Tytuł doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii uzyskała w roku 2006, broniąc pracę zatytułowaną „Rola biliwerdyny i tlenku węgla w inicjacji przekazu sygnału przez szlak PI3K-Akt w makrofagach i komórkach śródbłonka" w tym samym zakładzie, w którym realizowała prace magisterską. Promotorem rozprawy doktorskiej był również profesor Józef Dulak. Habilitantka posiada także tytuł doktora nauk klinicznych Uniwersytetu Lund (Szwecja), gdzie w 2017 roku przedstawiła pracę pt.: „ Cellular pathways in angiogenesis and tumor invasion in prostatę cancer". Po obronie pracy doktorskiej Pani Barbara Węgiel pracowała na stażu podoktorskim w Szkole Medycznej Uniwersytetu Harvarda (w szpitalu Beth Israel Deaconess Medical Center, w latach 2007-2009), gdzie następnie awansowała na pozycję instruktora (asystenta, lata 2009-2011). Od roku 2011 jest adiunktem (Assistant Professor) w tym samym miejscu. Warto zaznaczyć, że instytucja, w której pracuje Habilitantka jest niezwykle renomowana, a Szkoła Medyczna Uniwersytetu Harvarda od lat uważana jest za jedną z najlepszych na świecie jednostek tego rodzaju. Należy także wspomnieć, że Pani dr Barbara Węgiel okazjonalnie pracuje i wykłada

także w Szwecji (Malmoe, szpital uniwersytecki) i Wielkiej Brytanii (Birmingham, Aston University), okazjonalnie z powodów zawodowych bywa także w Polsce.

Ocena osiągnięcia naukowego

Pani dr **Barbara Węgiel przedstawiła do oceny zestaw 5 prac naukowych** (4 prace eksperymentalne i 1 przeglądowa) pod wspólnym tytułem „Metabolizm hemu w biologii nowotworów":

1. Otterbein LE, Hedlom A, Harris C, Csizmadia E, Gallo D, **Wegiel B**. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide modulate DNA repair through ataxia-telengiectasia mutated (ATM) protein. PNAS, 30;108(35): 14491-6
2. **Wegiel 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 JL, Otterbein LE. Carbon monoxide expedites metabolic exhaustion to inhibit tumor growth. Cancer Research, 73(23): 7009-21
3. **Wegiel B**, Hedblom A, Li M, Gallo D, Csizmadia E, Harris C, Nemeth Z, Zuckerbraun BS, Soares M, Persson JL, Otterbein LE. Heme oxygenase-1 derived carbon monoxide permits maturation of myeloid cells. Cell Death and Disease, 2014 Mar 20;5:e1139
4. Nemeth Z, Li M, Csizmadia E, Döme B, Johansson M, Persson JL, Seth P, Otterbein L, **Wegiel B**. Heme oxygenase-1 in macrophages controls prostate cancer progression. Oncotarget. 2015 Oct 20;6(32):33675-88
5. **Wegiel B**, Nemeth Z, Correa-Costa M, Bulmer AC, Otterbein LE. Heme oxygenase-1: a metabolic nike. Antioxid Redox Signal. 2014 Apr 10;20(11):1709-22. (praca przeglądowa)

Czy tematyka osiągnięcia naukowego jest spójna ?

Przystępując do oceny zaproponowanego zestawu publikacji po pierwsze należy zbadać, czy tematyka naukowa tych prac jest spójna. W tym przypadku nie ma co do tego żadnych wątpliwości. Wszystkie przedstawione prace są ewidentnie monotematyczne i dotyczą bezpośrednio metabolizmu hemu w biologii nowotworów. Wydaje mi się nawet, że tytuł osiągnięcia naukowego sformułowano za szeroko. Tak naprawdę habilitantka nie zajmowała się całokształtem tej tematyki, a temat mógłby być sformułowany bardziej szczegółowo i dotyczyć roli wyłącznie oksygenazy hemowej i generowanego w procesie degradacji hemu tlenku węgla na komórki normalne i nowotworowe.

Główne osiągnięcie naukowe - ocena najważniejszych wyników

A. Udział w zaproponowanym zestawie prac oraz jakość tych prac (ocena formalna)

Do osiągnięcia naukowego wybrano 5 prac, z czego 4 to prace eksperymentalne. Należy zaznaczyć, że publikacje ukazały się w bardzo renomowanych periodykach ze ścisłej czołówki światowej, takich jak PNAS czy Cancer Research. Sumaryczny IF to około 38, przeciętnie prawie 8 na publikację, wynik bardzo imponujący. Prace te nie były dotychczas bardzo intensywnie cytowane ale to zrozumiałe, gdyż powstały stosunkowo niedawno (w latach 2011-2015). Na pewno będą jeszcze długie lata intensywnie przytaczane jako istotne w prezentowanej tematyce badawczej.

We wszystkich pracach dr Barbara Węgiel jest autorem korespondencyjnym oraz głównym wykonawcą badań. Deklarowany wkład badawczy to wartości między 75 a 90%. To rzadko spotykany przypadek w dokumentach habilitacyjnych, szczególnie w naukach biologicznych i medycznych, gdzie dominują prace zbiorowe, zwykle wieloautorskie.

Moim zdaniem nie ma wątpliwości, że Habilitantka miała główny wkład w powstanie prac z listy, przedstawionej jako osiągnięcie habilitacyjne. Jednakże z formalnego punktu widzenia pewne wątpliwości budzą deklaracje udziału Habilitanki w poszczególnych publikacjach. Wszystkie prace to opracowania zbiorowe, czasami liczba autorów sięga kilkunastu (np.: Cancer Research, praca nr 2, 15 autorów). Jak to możliwe, że wkład pracy habilitantki wyniósł w tym przypadku 75-80%. Oznacza to, że średni wkład innych autorów był poniżej 2% (!). Wprawdzie deklaracje większości współpracowników sugerują ich stosunkowo niewielki udział w powstanie manuskryptu ale chyba nie do aż tak niskich wartości. Tym bardziej, że niektóre osoby (np.: Eva Csizmadia we wspomnianej publikacji jak też ta sama osoba w innych pracach z tej listy lub pierwszy i drugi autor w pracy nr 4) deklarują całkiem spory wkład pracy, wymieniając całą listę prowadzonych przez siebie eksperymentów. Moim zdaniem trudno ocenić wkład pracy poszczególnych współautorów, jeśli nie wyszczególnia się wkładu procentowego wszystkich osób. Być może nie jest to formalnie wymagane (w zamian szczegółowo opisano wkład poszczególnych osób) ale byłoby bardzo pomocne. Występuje też drobna nieścisłość w deklaracji samej Habilitantki. W pracy opublikowanej w Cell Death and Disease (praca nr 3) podano wkład 75% a w angielskojęzycznej wersji – 70%.

Wydaje się jednak, że wszystkie powyższe uwagi nie podważają w zasadniczy sposób dominującej roli dr Barbary Węgiel we wszystkich pięciu zaproponowanych do oceny publikacjach.

B. Ocena merytoryczna

Przedstawione do oceny 4 prace eksperymentalne stanowią bardzo ważny wkład w poznanie procesów towarzyszących rozkładowi hemu w komórkach. Autorka udowadnia wpływ oksygenazy hemu (HO-1) na proces nowotworzenia, głównie przez działanie tlenku węgla, będącego produktem rozkładu hemu (a także biliwerdyny i jonów żelaza). Badania koncentrowały się na dwóch rodzajach nowotworów (głównie prostaty, także płuc ale dotyczy to raczej ostatnich publikacji, które nie weszły do cyklu „habilitacyjnego") i komórek niezmienionych. W pracy nr 1 przedstawiono bardzo ciekawą zależność obecności wolnego tlenku węgla na zwiększenie naprawy uszkodzeń DNA w normalnych komórkach. Co ważniejsze – Autorka zaproponowała mechanizm tego procesu (szlak ATM/ATR) a wyniki prezentowane w pracy wydają się być bardzo przekonywujące. Jeszcze bardziej ekscytujący jest fakt, że efekt ten wywołany przez niewielkie dawki CO powodował zwiększenie przeżywalności zwierząt chorych na nowotwory, przed chemoterapia lub radioterapią. Publikacja z 2011 roku w prestiżowym PNAS i wyniki tam uzyskane uważam za najlepszy rezultat z badań, z przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne. Kolejna praca, opublikowana w 2013 roku w równie prestiżowym Cancer Research opisuje inny mechanizm działania HO-1 i jednego z produktów rozpadu hemu – tlenku węgla na komórki raka gruczołu krokowego. Przeprowadzone doświadczenia sugerują, że zwiększona ilość tlenku węgla (podanego zewnętrznie, ale w nieznacznych, nietoksycznych dawkach) zaburza podstawowy metabolizm glukozy, zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu, co wyczerpuje metabolicznie komórki i zwiększa apoptozę. W tym przypadku wykazano znaczny wzrost poziomu transkryptów (real-time PCR) enzymów podstawowego metabolizmu komórkowego. Bardzo rozbudowane wyniki i nowoczesne metody badawcze, stosowane podczas realizacji tej pracy (linie komórkowe, modele zwierzęce, cytometria przepływowa, zaawansowane techniki cytochemiczne,

itp.) znacznie uwiarygodniają przedstawiona hipotezę badawczą, aczkolwiek, moim zdaniem, niektóre z obserwowanych efektów mogą mieć charakter wtórny i wymagają dalszych badań. W kolejnej pracy, opublikowanej w roku 2014 w bardzo dobrym periodyku Cell Death and Disease skupiono się na badaniach układu immunologicznego w kontekście roli tlenku węgla i jego wpływu na makrofagowe szlaki metaboliczne. Postawiono hipotezę, że HO-1 i CO zwiększając ilość niektórych czynników wzrostowych powodują różnicowanie makrofagów, co być może ma znaczenie w procesach nowotworzenia a także na przykład w gojeniu ran. Hipoteza, potwierdzona eksperymentalnie (przynajmniej częściowo), jest warta uwagi. Wymaga to jednak dalszych badań, także w wyjaśnieniu dokładnego mechanizmu tego typu procesów. Oczywiście, niektóre z tych mechanizmów są proponowane w prezentowanej pracy. Ostatnia praca eksperymentalna z cyklu przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego została opublikowana w roku 2015 w Ontotarget. Tym razem Autorka skupiła się na roli makrofagowej HO-1 na nowotworzenie (rak prostaty). Wykorzystano zaawansowane modele zwierzęce i deaktywowano makrofagowe HO-1. Stwierdzono, że ten knock-out powoduje spadek proliferacji komórek nowotworowych, jednakże zwiększyła się inwazyjność komórek. Co ciekawe (i w sumie chyba oczekiwane przez autorów) efekt ten ustępował (przynajmniej częściowo), gdy z zewnątrz podawano tlenek węgla. To oczywiście sugeruje bezpośredniego „sprawcę" opisywanego efektu na komórki nowotworowe. Na uwagę zasługuje logiczny ciąg zaplanowanych i zrealizowanych doświadczeń (nie tylko w tej, ostatniej z listy prac eksperymentalnych, pracy naukowej).

Praca przeglądowa, pisana na zaproszenie redakcji Antioxidants & Redox Signaling potwierdza rolę Habilitantki jako powszechnie rozpoznawalnej specjalistki w badaniach reakcji degradacji hemu i związanych z tym procesem szlaków metabolicznych.

C. Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowego

Nie ma wątpliwości, że Habilitantka, mimo młodego wieku, jest niewątpliwie jedną z czołowych badaczy procesów degradacji hemu z udziałem oksygenazy-1 i wpływu tego enzymu (oraz generowanych podczas tych reakcji produktów rozpadu) na różne procesy metaboliczne komórek nowotworowych. Wielokrotnie po raz pierwszy opisywała i wyjaśniała mechanizmy działania i szlaki metaboliczne, na które rozkład hemu ma pośredni lub bezpośredni wpływ. Osiągnięcie naukowe prezentowane tutaj jako podstawa do uzyskania tytułu doktora habilitowanego, należy ocenić bardzo wysoko, jest wyróżniające. **Prezentowane prace w pełni spełniają warunki dla uznania osiągnięcia naukowego dr Barbary Węgiel jako spełniającego wymogi zawarte w odpowiednich ustawach i rozporządzeniach.**

Ogólna ocena dorobku naukowego oraz rozwoju naukowego

A. Ocena dorobku naukowego

Ogólny dorobek naukowy Habilitantki jest wyśmienity. Dr Barbara Węgiel jest współautorką 27 prac eksperymentalnych i 11 prac przeglądowych. Z tego 4 prace eksperymentalne i 1 przeglądowa wskazane zostały jako osiągnięcie habilitacyjne Obok tych 5 publikacji, do najlepszych należą dwie współautorskie prace w których Pani dr Barbara Węgiel miała dominujący udział, np.: w prestiżowych PNAS, Oncogene, Journal of National Cancer Institute, Leukemia, Homeostasis czy też Circulation. Brała także udział w badaniach, publikowanych równie dobrze, gdzie jej udział był

marginalny. Co ciekawe, nie ma wśród tych czasopisrn tytułu mało znaczącego. Wprawdzie należy zaznaczyć, że prowadzona tematyka badawcza, ze względu na konieczność dalszej, intensywnej pracy nad mechanizmami nowotworzenia, jest znacznie lepiej cytowana niż np.: równie ekscytujące osiągnięcia w dziedzinie biochemii i fizjologii roślin czy też bakteriologii; także dostęp do funduszy dla takich badań będzie zawsze łatwiejszy, jednakże to w żaden sposób nie umniejsza imponującego dorobku Habilitantki, która ogromną większość swoich prac opublikowała w ostatnich 5-7 latach. Na potwierdzenie tych słów można zacytować ogólne dane parametryczne: sumaryczną liczbę cytowań, która aktualnie przekroczyła już 1000, oraz sumaryczny współczynnik oddziaływania (Impact Factor), wynoszący dla wszystkich prac 258. Warto zaznaczyć, że zainteresowania naukowe dr Barbary Węgiel są znacznie szersze niż prezentowane w osiągnięciu habilitacyjnym. Wprawdzie dalej główną tematyka badań są procesy związane z działaniem oksydazy hemowej (co prawdopodobnie wynika z także z zainteresowań Jej zagranicznego mentora – profesora Otterbeina) ale pozostałe prace dowodzą, że nieobce są Jej także zagadnienia związane z innymi szlakami metabolicznymi obecnymi w tkankach ssaków, szczególnie ze zmianami w procesie nowotworzenia w związku z poszukiwaniem ewentualnych kandydatów molekularnych do skutecznych terapii klinicznych.

Pani dr Barbara Węgiel jest także współautorem 3 monografii, 2 rozdziałów w książkach oraz jednego komentarza edytorskiego.

Habilitantka brała udział w wielu (34) konferencjach naukowych (głównie zagranicznych) niektóre z nich były bardzo prestiżowe. W wielu przypadkach była to prezentacja ustna. To także bardzo dobry dorobek.

B. Udział w projektach naukowych, staże naukowe oraz otrzymane wyróżnienia naukowe

Na wyróżnienie zasługuje przede wszystkim rozbudowana sieć współpracy naukowej, w jaką zaangażowana jest dr Węgiel. Jest to kooperacja w rozbudowanych projektach badawczych realizowanych w różnych laboratoriach macierzystej uczelni a także z Uniwersytetem w Lund oraz Aston University (w Birmingham). To między innymi dzięki tej współpracy dorobek naukowy Habilitantki jest tak dobry. Była Ona (lub dalej jest) członkiem wielu prestiżowych towarzystw naukowych. Była recenzentem wielu artykułów naukowych w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym a także projektów badawczych (zagranicznych i polskich, także NCN, w znaczącej liczbie). To bardzo dobry dorobek. Trochę dziwne wydaje się, że mimo takiego dorobku, Dr Węgiel nie należy do żadnego komitetu redakcyjnego lub nie zasiada w żadnej radzie naukowej jakiegokolwiek czasopisma naukowego. Być może wynika to z faktu młodego wieku Habilitantki. Nie znalazłem także żadnych informacji dotyczących aktywnego udziału w zdobywaniu środków na badania naukowe. Dr Węgiel nie przebywała na długoterminowych stażach naukowych. Moim zdaniem, pracując w Szkole Medycznej Harvard University oraz dodatkowo mając zorganizowaną współpracę międzynarodową było by to zupełnie niecelowe. Trudno w tym przypadku brak staży naukowych traktować jako coś negatywnego. Biorąc pod uwagę relatywnie wysokie stanowisko, na którym pracuje Habilitantka (Assistant Professor) jest to jak najbardziej zrozumiałe.

C. Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego

Pani dr Barbara Węgiel pracuje od kilku lat na Uniwersytecie Harvarda, praktycznie całą swoją karierę po uzyskaniu doktoratu. Specyfika pracy na tym uniwersytecie (szczególnie w szkole medycznej) jest zupełnie inna niż na polskich uczelniach. Jednakże przepisy dotyczące habilitacji

wymagają także oceny dorobku dydaktycznego. W związku z tym muszę niestety stwierdzić, że nie jest on wyróżniający, a można nawet powiedzieć, że jest znikomy i ogranicza się do opieki nad kilkoma początkującymi, amerykańskimi studentami. Poza tym Habilitantka opiekowała się (i to tylko w charakterze opiekuna pomocniczego) jednym doktorantem, jedną magistrantką oraz jedną licencjuszką. Wprawdzie Pani dr Węgiel dokumentuje także opiekę na post-doktorami, jednakże trudno to zakwalifikować jako praca dydaktyczna; to jest raczej realna pomoc w realizacji projektów a czasami nawet możliwość nauczenia się od tego typu naukowców nowych technik oraz poznania nowych idei badawczych (choć uczciwie należy przyznać, że ostatnio nie są to zbyt częste przypadki). Dorobek organizacyjny Habilitantki jest także niewielki. Jest oczywiste, że jej domeną jest intensywna praca naukowa.

Podsumowanie

Do wyróżniających się aspektów wniosku habilitacyjnego Pani dr Barbary Węgiel należy niewątpliwie wyjątkowo dobra jakość i renoma prac naukowych, wskazanych jako osiągnięcie habilitacyjne. Lista pięciu publikacji ma spójną tematykę, we wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, a jej deklarowany wkład pracy jest dominujący. Należy stwierdzić, że oceniane osiągnięcie habilitacyjne zdecydowania przewyższa średnią dla wniosków habilitacyjnych z zakresu nauk biologicznych i jest naprawdę godne wyróżnienia. Równie dobrze (jeśli nie lepiej) należy ocenić pozostały dorobek naukowy (szczególnie renomę prac, w których Habilitantka miała swój udział, a także niekiedy wręcz dominującą rolę w ich powstaniu), imponującą liczbę cytowań, z czego większość pochodzi z ostatnich kilku lat. Co do staży zagranicznych, trudno wymagać, aby Habilitanka, pracująca na prawdopodobnie najlepszej na świece uczelni medycznej, musiała odbywać długoletnie staże poza jej obrębem. Oczywiście to nie wyklucza współprac międzynarodowych, a tych Pani dr Barbara Węgiel deklaruje bardzo dużo. Jedynym minusem w mojej ocenie musi być ocena dorobku dydaktycznego. Wynika to prawdopodobnie ze specyfiki pracy w szkole medycznej Harvarda, gdzie zwykle intensywnie pracujący i najbardziej produktywni naukowcy nie są zbyt mocno obciążani prowadzeniem wykładów, ćwiczeń, itp. (do tego przeznaczono inny personel, mniej zaangażowany w najważniejsze prace badawcze). Ale ponieważ obowiązek nakłada na mnie także ocenę w tej dziedzinie, muszę stwierdzić, że w tym zakresie dorobek Habilitantki jest nieduży.

Mimo tego, jestem absolutnie przekonany, że przedstawione do oceny osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Barbary Węgiel pt.: „Metabolizm hemu w biologii nowotworów" **oraz ocena Jej dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego spełniają warunki określone w** *Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2014 r., poz. 1852 ze zm.)* oraz *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2001 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz.U. Nr 196, poz. 1165)*, a także w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. z 2015, poz. 1842).*

Prof. dr hab. Mariusz Olczak
Uniwersytet Wrocławski