Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

Pracownia Biologii Molekularnej
Prof. dr hab. Barbara Zabłocka
Tel: (48 22) 608 64 86
Fax: (48 22) 668 55 32
e-mail: bzablocka@imdik.pan.pl

15.04.2019

O C E N A

dorobku naukowego oraz zestawu publikacji składających się na osiągniecie naukowe p.t. "Proangiogenne i przeciwzapalne mechanizmy molekularne i terapia genowa w modelach eksperymentalnych chorób układu sercowo-naczyniowego".

dr nauk biologicznych Agnieszki Jaźwa-Kusior

adiunkta na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Ocenę sporządzam w oparciu o materiały przygotowane przez Habilitantke, w tym autoreferat, analizę biliometryczną publikacji, informacje o działaności naukowej oraz zestaw prac zakwalifikowanych przez Autorke jako osiagnięcie naukowe.

1. Informacje podstawowe o kandydacie

Dr Agnieszka Jaźwa-Kusior jest z wykształcenia biologiem. Studia wyższe ukończyła na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, gdzie uzyskała stopień magistra biologii w lipcu 2002 r., a promotorem pracy magisterskiej był prof. dr hab. Marek Sanak. W listopadzie 2008 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii nadany uchwałą Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego na podstawie rozprawy pt. „Zastosowanie bicistronowych wektorów plazmidowych i AAV do transferu genów VEGF i FGF-4 stymulujących procesy neowaskularyzacji", której promotorem był prof. dr hab. Józef Dulak. Bezpośrednio po studiach magisterskich dr Jaźwa-Kusior pracowała przez 1 rok jako analityk medyczny w II Katedrze Chorób Wewnętrznych, UJ CM (maj 2002-lipiec 2003) aby w sierpniu 2003 r przenieść się na Wydział Biotechnologii UJ, gdzie do września 2004 r. pracowała na stanowisku asystenta. Od września 2004 r dr Jaźwa-Kusior jest związana z Wydziałem Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, UJ, początkowo jako doktorant studiów doktoranckich (do 2008), a w 2008 roku została zatrudniona najpierw na stanowisku asystenta a od stycznia 2011 r. adiunkta. Przerwę w tym zatrudnieniu, w okresie lipiec 2009 - lipiec 2010 spędziła na stażu podoktorskim w Instituto de Investigaciones Biomedicas "Alberto Sols", Universidad Autonoma de Madrid w Hiszpanii.

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

2. Ocena aktywności naukowej

Tematykę naukową dr Agnieszki Jaźwa-Kusior bardzo dobrze odzwierciedla tytuł Jej osiągnięcia naukowego. Główny nurt badań dotyczy molekularnych mechanizmów chorób sercowo-naczyniowych ze szczególnym uwzględnieniem udziału oksygenazy hemowej-1 (HO-1) oraz poszukiwania metod terapii tych chorób w różnych modelach *in vivo*. Szerokie spojrzenie na zagadnienie obejmuje badania molekularne mechanizmów powstawania i regulacji stanu zapalnego oraz tworzenia nowych naczyń krwionośnych w stanach stresu oksydacyjnego. Poznanie mechanizmów zmierza do znalezienia czynnika/ów terapeutycznego, sposobu jego podania oraz badania i oceny skutków zaproponowanych terapii. Dociekliwość badacza prowadzi Habilitantkę do wypracowywania metod i narzędzi badawczych oraz ich optymalizacji, szczególnie w kontekście terapii genowej. W większości projektów, w które angażuje się dr Jaźwa-Kusior punktem centralnym jest białko HO-1. Nieco odrębny tematycznie jest udział Habilitantki w badaniach mechanizmów sarkoidozy oraz w próbach terapii niewydolności serca z wykorzystaniem komórek somatycznych. Niemniej te badania opierają się na wielkim doświadczeniu dr Jaźwa-Kusior w badaniach molekularnych oraz znajomości mechanizmów pozawałowej niewydolności serca.

Z publikacji ze współautorstwem Habilitantki wynika, że jest doświadczanym badaczem, którego rozległa wiedza biochemiczna, histologiczna i fizjologiczna oraz umiejętności prowadzenia badań w modelach zarówno *in vivo* jak i *in vitro* cenione są przez wielu badaczy oraz istotnie przyczyniają się do realizacji różnych projektów. Badania podejmowane przez dr Jaźwa-Kusior dotyczą tematyki istotnej nie tylko z czysto poznawczego punktu widzenia ale także są ważne dla praktyki klinicznej. W mojej opinii cenne jest ostrożne i krytyczne podejście Habilitantki do wyników własnych i analizowanie ich na w kontekście dotychczasowej wiedzy. Tym istotniejsze dla rozwoju nauki są dostarczane przez Nią dane aby lepiej zrozumieć mechanizmy powstawania chorób układu sercowo-naczyniowego i na potrzeby rozwoju nowych terapii.

Ze względu na liczbę i jakość publikacji dorobek naukowy Habilitantki świadczy o Jej dużej aktywności. W latach 2007-2018 ukarało się 26 publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, indeksowanych na liście filadelfijskiej. Całkowity dorobek obejmuje także 10 prac opublikowanych w czasopismach spoza listy czasopism w bazie JRC. Łączny współczynnik oddziaływania wszystkich prac (IF) wynosi 118,835. Jak podaje dr Jaźwa-Kusior, w dniu przygotowania Wniosku, prace z Jej współautorstwem były cytowane 1034 razy, a indeks Hirsha wynosił 16. W mojej opinii obraz ten wskazuje, że dorobek naukowy Habilitantki jest wyróżniający spośród młodych pracowników naukowych. Warto też zwrócić uwagę, że w dorobku publikacyjnym Habilitantki znajduje się dużo prac przeglądowych: 7/26 w czasopismach z listy filadelfijskiej oraz 5/10 opublikowanych w czasopismach spoza tej listy. W mojej opinii świadczy to o zdolnościach analitycznych i bardzo dobrym poruszaniu się w światowym piśmiennictwie we własnej tematyce badawczej. Trzeba tez wspomnieć o licznych

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

wystąpieniach na międzynarodowych konferencjach naukowych, gdzie na zaproszenie organizatorów prezentowała wyniki własne.

3. Ocena zestawu publikacji składających się na osiągniecie naukowe przedstawione do oceny przy awansie na stopień doktora habilitowanego

Przedstawione do oceny osiągnięcie pt. „Proangiogenne i przeciwzapalne mechanizmy molekularne i terapia genowa w modelach eksperymentalnych chorób układu sercowo-naczyniowego" zostało opublikowane w czterech pracach doświadczalnych oraz w dwóch pracach przeglądowych. Prace składające się na osiągniecie naukowe są przygotowane skrupulatnie, wyczerpująco opisane a planowanie badań było kompleksowe i przemyślane.

We wszystkich artykułach Habilitantka jest wiodącym autorem, w dwóch pracach ostatnim, a w czterech pierwszych i dodatkowo, w pięciu pracach autorem odpowiedzialnym za korespondencję z redakcją. Publikacje ukazały się w latach 2013-2018 w czasopismach z listy filadelfijskiej, które osiągały w roku publikacji prac współczynniki oddziaływania 2,5 - 5,808. Oświadczenia współautorów oraz procentowa ocena zaangażowania w przygotowanie i prowadzenie badań jednoznacznie wskazują na kluczowy udział Habilitantki we wszystkich etapach prac prowadzących do publikacji.

Celem naukowym omawianego osiągnięcia było zdobycie nowej wiedzy o roli białek HO-1 i VEGF w mechanizmach proangiogennych i przeciwzapalnych w modelach eksperymentalnych chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zastosowania terapii z wykorzystaniem genów HO-1 i VEGF. Habilitantka z sukcesem przeprowadziła badania na różnych modelach stosując dobrze dobrane narzędzia farmakologiczne, metody biochemiczne i biologii molekularnej, co przyniosło oczekiwany efekt. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach o dużym prestiżu, co świadczy o bardzo dobrym ich przyjęciu w środowisku biologów i klinicystów. Zgromadzone wyniki mogą być początkiem wielu kolejnych badań.

Chronologicznie, tak jak przedstawia to dr Jaźwa-Kusior, w pracach oznaczonych numerami 4-6 wykazano, że brak ekspresji HO-1 obniża reperfuzję i waskularyzację po incydencie niedokrwienia kończyn, a lokalna, przejściowa nadekspresja HO-1 pod promotorem aktywowanym niedotlenieniem poprawia regenerację tkanki mięśniowej w tym modelu badawczym. Ponadto badania te wykazały bezpieczeństwo stosowania terapii genowej wspomaganej sonoporacją, która jednocześnie poprawia efektywność transferu genów *in vivo*.

W pracy oznaczonej numerem 3 oceniano skuteczność skojarzonej terapii genowej, w której wykorzystano plazmid niosący pod promotorem regulowanym niedotlenieniem dwa geny: HO-1 i VEGF. Wykazano poprawę perfuzji niedokrwionych kończyn w porównaniu do nadekspresji tylko genu HO-1, jednak dowiedziono, że nadekspresja VEGF nasilała stan zapalny w tym modelu badawczym.

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

Prace oznaczone numerami 1 i 2 dotyczą oceny aktywności HO-1 w modelu eksperymentalnym ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Badania prowadzono jak poprzednio z wykorzystaniem myszy pozbawionych genu HO-1. Wykazano, że brak ekspresji HO-1 upośledza funkcję serca w badanym modelu m.in. w mechanizmie aktywacji monocytów prozapalnych w krwi obwodowej i ich migracji do serca po zawale. Ponadto, nieoczekiwanie zaobserwowano większą przeżywalność po niedokrwieniu serca myszy pozbawionych HO-1, co korelowano ze znacznie podniesionym poziomem kolagenu typu I w ich sercach w porównaniu do zwierząt niemodyfikowanych genetycznie. Wydaje się że może to być ważny mechanizm protekcyjny, jednak nadal pozostaje pytanie czy uda się wykorzystać praktycznie tę obserwację.

Podsumowując badania Habilitantki w zakresie prac doświadczalnych wchodzących w skład ocenianego osiągnięcia naukowego stwierdzam, że przedstawione rozważania są istotne dla zrozumienia funkcji oksygenazy hemowej-1 w modelach chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto wykazano bezpieczeństwo przejściowej, lokalnej terapii genowej z zastosowaniem sonoporacji i aktywowanej niedotlenieniem nadekspresji genu kodującego HO-1. Wyniki stanowią istotny wkład w zrozumienie aktywności HO-1 w aspekcie regeneracji mięśni kończyn jak i mięśnia sercowego po eksperymentalnym niedokrwieniu. Osiągnięcie jest kompleksową i wnikliwą analiza podjętego tematu. Moim zdaniem wartość naukowa prac wchodzących w skład osiągniecia habilitacyjnego dr Agnieszki Jaźwa-Kusior spełnia wszystkie kryteria określone w art. 16 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym.

4. Charakterystyka dorobku dydaktycznego i eksperckiego

Pani dr Agnieszka Jaźwa-Kusior jest pracownikiem naukowym UJ, gdzie doświadczenie dydaktyczne zdobyła prowadząc od 2013 r. kursy dla studentów I roku kierunku Biochemia w obrębie wykładów autorskich jak i ćwiczeń z biochemii medycznej. Ponadto, dr Jaźwa-Kusior była opiekunką 6 prac licencjackich, w tym jednej nagrodzonej na konferencji studenckiej w 2016 roku. Habilitantka była też promotorem trzech prac magisterskich. Za pracę dydaktyczną została wyróżniona dodatkiem motywacyjnych w ramach dotacji KNOW. Co ważne w karierze naukowo-dydaktycznej, dr Jaźwa-Kusior jest także promotorem pomocniczym w 1 przewodzie doktorskim oraz opiekunem w kolejnym prowadzonym na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ. Ponadto, habilitantka jest autorką artykułu popularnonaukowego, co świadczy o Jej potrzebie docierania z wiedzą ponad podręcznikową do szerokiego odbiorcy.

Do działalności popularyzującej naukę można zaliczyć też działania w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji. W mojej opinii szczególnie ciekawy był udział Habilitantki w Panelu Ekspertów w sesji „Jak

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

współpracując razem rozwijamy naukę: od stawianych pytań i stołu laboratoryjnego do pacjenta i jego wciąż nierozwiązanych problemów" podczas XXIV Międzynarodowej Konferencji Kardiologicznej. Idąc tym tropem trzeba wspomnieć o udziale dr Jaźwa-Kusior w Radzie European Vascular Biology Organisation (EVBO), europejskiej organizacji zrzeszającej naukowców i klinicystów zajmujących się badaniem mechanizmów powstawania i funkcjonowania naczyń krwionośnych. Do zadań tej organizacji należą m.in. popularyzacja wiedzy oraz budowanie współpracy międzynarodowej pomiędzy naukowcami.

Od roku 2017 dr Jaźwa-Kusior bierze udział w pracach Zespołu Ekspertów w konkursach Narodowego Centrum Nauki oraz była recenzentem projektu badawczego w konkursie Kościuszko ogłoszonym przez MON. Ponadto, jak wynika z długiej listy czasopism naukowych, Habilitantka jest cenionym recenzentem manuskryptów nadsyłanych do redakcji międzynarodowych pism, a swoją działalność w tym obszarze rozpoczęła już wiele lat temu, w 2011 roku.

5. Współpraca krajowa i międzynarodowa

Z analizy prac ze współautorstwem dr Jaźwa-Kusior wynika, że jest aktywnym naukowcem, który z sukcesem publikacyjnym współpracuje w projektach międzynarodowych i krajowych. Habilitantka była kierownikiem czterech projektów, dla realizacji których uzyskała finasowanie w konkursach MNiSW oraz NCN. W tym miejscu chcę podkreślić iż umiejętność skutecznego pozyskiwania funduszy na badania rozdzielanych w trybie konkursowym ze źródeł zewnętrznych jest bardzo ważną cechą samodzielnego pracownika nauki, która pozwala na niezależne prowadzenie własnych badań. Tę zdolność niewątpliwie ma dr Agnieszka Jaźwa-Kusior. Ponadto, Habilitantka była wykonawca w ośmiu innych badaniach finansowanych z różnych źródeł, w tym europejskich.

Z materiałów przygotowanych przez Habilitantkę wynika, że w latach 2004-2011 odbyła cztery krótkoterminowe wyjazdy szkoleniowe do placówek zagranicznych oraz wspomniany wcześniej roczny staż podoktorski w Instituto de Investigaciones Biomddicas "Alberto Sols" Universidad Autonoma de Madrid. Wyjazdy te z pewnością pogłębiły jej umiejętności i wiedzę.

6. Wyróżnienia i odznaczenia

Do niewątpliwych sukcesów dr Jaźwa-Kusior trzeba zaliczyć nagrody za działalność naukową. Należą do nich stypendia naukowe Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, FNP czy L'Oreal, stypendium Funduszu im. Stanisława Estreichera dla najlepszych doktorantów UJ oraz Funduszu im. Florentyny Kogutowskiej, żeby wymienić tylko kilka z nich.

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

Podsumowując należy stwierdzić, że działania dr Jaźwa-Kusior cechuje wciąż rozwijająca się aktywność naukowa, ekspercka i organizacyjna, a dotychczasowy dorobek naukowy jest tematycznie zwarty i zawiera oryginalne wyniki, które są publikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Habilitantka ma zdolności badawcze oraz umiejętności warsztatowe do samodzielnego prowadzenia badań w zakresie biochemii. biologii molekularnej oraz biologii medycznej. Wartość merytoryczna i metodyka prowadzonych badań daje jej ugruntowaną pozycję w świecie naukowym. W opinii recenzenta dr Agnieszka Jaźwa-Kusior jest dojrzałym naukowcem, który od lat aktywnie prowadzi własne badania uczestnicząc jednocześnie w projektach prowadzonych w macierzystym Zespole. Oddźwięk międzynarodowy badań dr Jaźwa-Kusior określany liczbą cytowań Jej prac jest bardzo dobry, a wysoki indeks Hirsha świadczy o cennym wkładzie Habilitantki w rozwój nauki. Przedstawione, wyróżniające się osiągnięcie naukowe spełnia kryteria awansowe na stopień doktora habilitowanego. W świetle obowiązującej ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, zdaniem recenzenta, kandydat spełnia z naddatkiem wszystkie warunki do uzyskania awansu naukowego i otrzymania stopnia doktora habilitowanego.

Barbara Nałęcz

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl