



**GDANSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY Wydział Farmaceutyczny**

Dr hab. Piotr Kowalski, prof. ucz.  
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej  
Al. Gen. Hallera 107, 80-416 GDAŃSK  
e-mail: piotr.kowalski@gumed.edu.pl

Gdańsk, 02-04-2024

**Ocena osiągnięć w postępowaniu habilitacyjnym dr Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek – adiunkta w Zakładzie Histologii i Embriologii, Instytutu Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Podstawa formalna recenzji**

Niniejsza recenzja wykonana została w sposób odpowiadający wymogom ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, art. 1668 ze zm.), w oparciu o Uchwałę nr 350 /2024 Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 2 lutego 2024 r. w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego Pani dr n. med. Agnieszce Rawłuszko-Wieczorek. Przedstawione mi do oceny dokumenty odpowiadają ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego i spełniają wszystkie wymagania formalne niezbędne do wszczęcia postępowania habilitacyjnego. Poniższa recenzja opiera się na kryteriach określonych w art. 219 wspomnianej Ustawy i obejmuje obok 1) charakterystyki sylwetki naukowej Habilitantki również najważniejsze elementy składające się na Jej dorobek, to jest:

- 2) osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego,
- 3) całkowity dorobek Kandydatki
- 4) pozostałe osiągnięcia naukowe,
- 5) dorobek dydaktyczny, organizacyjny i popularyzatorski
- 6) podsumowanie.

**1. Sylwetka Habilitantki**

Pani Doktor Agnieszka Rawłuszko-Wieczorek pracę magisterską realizowała w Zakładzie Mutagenety Środowiskowej, Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, której promotorem był prof. Damian Brauze. Praca skupiała się na opracowaniu czulej metody wykrywania heteroplazmii mitochondrialnego DNA w oparciu o ilościową reakcji real-time PCR. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2014 r. na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w zakresie biologia medyczna a tytuł dysertacji brzmiał „Regulacja epigenetyczna wybranych genów zaangażowanych w odpowiedź na hipoksję w raku jelita grubego” (promotor: prof. dr hab. Paweł



P. Jagodziński). Celem pracy doktorskiej była weryfikacja hipotezy o wpływie metylacji DNA w obrębie sekwencji rozpoznawanych przez czynniki transkrypcyjne na ekspresję genów zaangażowanych w odpowiedź na hipoksję w raku jelita grubego.

Habilitantka w 2008 roku pracowała w Uniwersytecie na Florydzie, Gainesville (Stany Zjednoczone) w Katedrze Mikrobiologii i Biologii Komórki, w latach 2015-2017 odbyła staż podoktorski w Uniwersytecie w Stuttgarcie (Niemcy). Początkowo była zatrudniona na stanowisku asystenta, potem adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Biologii Molekularnej UMP a następnie karierę zawodową kontynuowała w obecnym miejscu pracy, w Instytucie Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych w Zakładzie Histologii i Embriologii.

W ciągu swojej pracy naukowej na UMP zainteresowania badawcze Pani Doktor koncentrują się wokół tematyki przemian estrogenów w jelicie grubym, które zaowocowały cyklem prac zaprezentowanym we wniosku o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

## 2. Ocena dorobku naukowego Kandydatki przedstawionego jako osiągnięcie habilitacyjne, w zakresie spełnienia kryteriów określonych w art. 219 Ustawy

W ramach wniosku habilitacyjnego Kandydatka przedstawiła cykl 4-rech tematycznie powiązanych ze sobą artykułów, stanowiących podstawę przesłanego do recenzji osiągnięcia naukowego, zatytułowanego „Znaczenie wewnątrztkankowych przemian estrogenów w prognozowaniu przeżycia pacjentów oraz ścieżki sygnałowej zależnej od receptora estrogenowego typu  $\beta$  w odpowiedzi na hipoksję w raku jelita grubego”. Przedstawione w cyklu publikacje posiadają sumaryczny współczynnik **Impact Factor równy 10.634**, przypisany według Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania. Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego osiągnięcia Pani Doktor wynosi **225 punktów**, co daje średnią wartość IF ponad 2,5 na publikację a liczba cytowań cyklu wynosiła 28. Prace wchodzące w skład zaprezentowanego cyklu opublikowane zostały w okresie 2013-2023 r., są pracami wieloautorskimi, przy czym we wszystkich pracach, zebranych w cyklu Habilitantka jest pierwszą autorką a w dwóch również autorem korespondencyjnym. Ponadto jedna z prac, załączonych do cyklu Habilitantki, utraciła IF w rok po opublikowaniu pracy, co zostało uwzględnione w zestawieniu i obniżyło sumaryczną wartość o ponad 5 punktów dla zebranego cyklu. Kopie prac, stanowiących osiągnięcie naukowe, zebrano w załączniku nr 7. Po raz pierwszy zdarzyło mi się recenzować wniosek, w którym jedna z prac włączonych do cyklu habilitacyjnego ukazała się przed uzyskaniem stopnia doktora Kandydatki.

W przedstawionej do oceny dokumentacji dołączone zostały oświadczenia swoje oraz współautorów o udziale w pracach wieloautorskich. Na podstawie załączonych oświadczeń można jednoznacznie stwierdzić, że udział dr Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek w powstaniu cyklu prac był wiodący i obejmował zarówno opracowanie koncepcji badań, jak również planowanie i wykonanie dużej części eksperymentów. Ponadto Habilitantka przeprowadzała analizę danych, koordynowała pracę grupy badawczej poprzez nadzór merytoryczny i zarządzanie pracami badawczymi na poszczególnych etapach projektu oraz przygotowywała manuskrypty do publikacji. Szczegółowy opis wkładu Autorki w powstanie każdej z publikacji zawarty został w Załączniku nr 6.



## Uzyskane wyniki, ich znaczenie dla nauki i oryginalność

Przedstawione, jako osiągnięcie habilitacyjne, prace są na bardzo dobrym poziomie merytorycznym, są spójne tematycznie i wnoszą elementy nowości naukowej związanych z problematyką zmian ekspresji enzymów zaangażowanych w konwersję estrogenu, ich transporterów oraz samych receptorów, stanowiących ważny element złożonego obrazu karcynogenezy jelita grubego.

Habilitantka w swych badaniach podjęła się wykazania roli wewnątrztkankowych przemian i puli estrogenów w raku jelita grubego oraz znaczenia receptora estrogenowego typu  $\beta$  w warunkach obniżonego stężenia parcjalnego tlenu w guzie. Tematyka związana z podłożem epigenetycznym oraz etiologią raka jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), jak również szczególna rola estrogenów steroidowych estronu (E1), 17 $\beta$ -estradiolu (E2) oraz estriolu (E3) jest niezwykle istotna. Pani Doktor zaobserwowała zjawisko niższej zachorowalności na raka jelita grubego po ekspozycji na estrogeny, w stosunku do innych typów nowotworów, w których estrogen jest związany z wyższym ryzykiem zachorowalności, co jak słusznie stwierdziła, wiąże się ze zróżnicowaniem tkankowym ekspresji mediatorów działań estrogenów, czyli receptorów estrogenowych (ang. estrogen receptors, ER).

Mając na uwadze złożone podłoże genetyczne i epigenetyczne leżące u podstaw rozwoju raka jelita grubego Kandydatka podjęła się zgłębienia tematu znaczenia wewnątrztkankowych przemian estrogenów oraz ścieżki sygnałowej aktywowanej przez receptor estrogenowy typu  $\beta$ , biorąc pod uwagę fakt ostatniego wzrostu zainteresowania świata naukowego tym receptorem steroidowym w kontekście użycia go jako biomarkera lub nawet celu w terapii spersonalizowanej.

## Ocena metodologiczna osiągnięcia

Wartym podkreślenia jest to, że zarówno metody, jak i narzędzia badawcze w przypadku badań Habilitantki zostały wybrane i zastosowane prawidłowo. Wspomniana charakterystyka została przedstawiona w treści dołączonych artykułów. W publikacji **P1** Habilitantka wykazała znaczącą niższą ekspresję sulfatazy steroidowej (STS) na poziomie transkryptu u 90 pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu z tkanką histopatologicznie niezmienną w szczególności w grupie pacjentów powyżej 60 roku życia, w stadium G2 nowotworu oraz w guzie zlokalizowanym w części proksymalnej jelita grubego. Inkubacja wybranych linii komórkowych (*CRC*, *HCT116* i *DLD-1*) z niewielką dawką maślanu sodu istotnie zwiększała ilość transkryptu genu STS. Z kolei wyniki pracy **P2** udowodniły istotnie statystycznie wyższy poziom transkryptu genu OATP4A1 oraz niższy poziom transkryptu genu OATP3A1 w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką histopatologicznie niezmienną pobraną od tego samego pacjenta, co więcej analiza 5-letniego przeżycia pacjentów nie wykazała tych zmian jako potencjalnych niezależnych czynników prognostycznych. Zróżnicowanie ekspresji badanych przez Panią Doktor genów w obrębie tej samej tkanki może wskazywać na ich odmienną rolę w kontekście transportowanych substratów w raku jelita grubego a zmiany w poziomie ekspresji genów OATP3A1 i OATP4A1 w CRC sugerują mechanizm odpowiadający za wyciszenie ekspresji OATP3A1 poprzez metylację DNA. Na szczególną uwagę zwraca metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (MS/MS) i jonizacją elektrosprej (ESI) do pomiaru endogennego stężenia E1 i E2 (z czułością do 10 fg/mL), przedstawiona w **P3**. Analiza ich ekspresji w



powiązaniu ze stężeniami endogennymi E1 i E2 pochodzącymi od tych samych prób wykazała dłuższy wskaźnik 5-letniego przeżycia bez wznowy u pacjentów 12 raka jelita grubego z wysoką ekspresją ESR1 powiązaną z wysokim stężeniem E1. W ostatniej pracy **P4** załączonej w cyklu opisany został hamujący wpływ receptora ER $\beta$  na skuteczną odpowiedź na hipoksję komórek nowotworowych. Uzyskane wyniki stanowią istotny punkt wyjścia do dalszych badań ukierunkowanych na poszukiwanie specyficznych biomarkerów CRC.

Podsumowując wyniki uzyskane w przedstawionym do recenzji osiągnięciu naukowym mogę z przekonaniem potwierdzić, iż zaprezentowane prace stanowią monotematyczny cykl, zgodny z tytułem oraz spełniają kryteria wymagane dla przewodów habilitacyjnych, a najważniejsze osiągnięcia prac badawczych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego zostały zebrane w podsumowaniu autoreferatu i zaliczyć je należy do istotnych osiągnięć w zakresie wewnątrztkankowych przemian estrogenów w prognozowaniu przeżycia pacjentów oraz ścieżki sygnałowej zależnej od receptora estrogenowego typu  $\beta$  w odpowiedzi na hipoksję w raku jelita grubego. Potwierdzają one dojrzałość naukową Habilitantki oraz Jej predyspozycje do samodzielnej pracy badawczej.

### 3. Ocena całkowitego dorobku naukowego

Z podsumowania dorobku Kandydatki (prac z cyklu i tych poza osiągnięciem habilitacyjnym) wynika, że Jej sumaryczny IF wszystkich publikacji wynosi 67,031 w tym poza cyklem 56,397 a punktacja MNiSW to 885 punktów (poza cyklem 660 punktów). Na dzień złożenia wniosku Indeks Hirscha wg. bazy Web of Science All Databases dotyczący prac zgłoszonych do osiągnięcia naukowego i dorobku wynosi 9, natomiast liczba cytowań / bez autocytowań 252/229. Autorka jest współautorem 9. referatów bądź prezentacji posterowych, prezentowanych na zjazdach ogólnokrajowych (7) i zagranicznych (2).

### 4. Pozostałe osiągnięcia naukowe

Dorobek naukowy Habilitantki poza osiągnięciem obejmuje liczy 15 prac, w tym 14 prac oryginalnych (z sumarycznym IF 56,397 i 665 punktacji MNiSW), Autorka autoreferatu rozdzieliła swój dorobek publikacyjny do czasu uzyskania stopnia doktora i po jego uzyskaniu; zestawienie pokazuje, że te dwa okresy pod względem ilości publikacji są porównywalne. Wartym podkreślenia jest fakt skutecznego aplikowania Kandydatki o zewnętrzne finansowanie dla projektów badawczych, realizowanych na UMP: jako kierownik (projektów badawczych Narodowego Centrum Nauki **PRELUDIUM 3** – zakończony oraz **HARMONIA 10 i SONATA 17**- w trakcie realizacji). Ponadto, Pani Doktor była opiekunem naukowym dwóch grantów studenckich oraz głównym współwykonawcą grantu CZS Meet & Work finansowanym przez Carl-Zeiss-Stiftung (Niemcy). Jako stypendystka Marii Skłodowskiej-Curie pełniła funkcję kierownik projektu: “Reading of lysine methylation – discovery, biological function and application.” oraz kierownikiem 3 grantów



przyznanych przez Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w ramach konkursu „Młodzi Naukowcy”. Szczegółowa lista grantów z opisem załączona została do wykazu osiągnięć naukowych.

## 5. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzujących naukę

Habilitantka w autoreferacie przedstawiła szereg aktywności dydaktycznych i popularyzujących naukę oraz zaznaczyła swój udział kursach podnoszących własne kwalifikacje, zdobyte nagrody i stypendia. Habilitantka w porównaniu z innymi Kandydatami pracującymi na uczelniach wykazuje się dość pokaźną działalnością dydaktyczną i popularyzującą naukę. Pani Doktor legitymuje się przede wszystkim znaczącym zaangażowaniem dydaktycznym w ramach zajęć prowadzonych z Biochemii i Histologii dla studentów polskich i anglojęzycznych oraz Biologii Molekularnej dla studentów polskich. Prowadziła też anglojęzyczne kursy „Biochemistry Lab Course” oraz „*Molecular basis of cancer and translational reseach*”. Pełniła funkcje opiekuna *Koła Naukowego Biochemii i Biologii Molekularnej* w latach 2012-2015, była promotorem 1. pracy inżynierskiej, opiekunem 4. prac magisterskich, promotorem 2. prac magisterskich i promotorem pomocniczym 2. prac doktorskich.

W trakcie swojej pracy naukowej Kandydatka współpracowała z zagranicznymi ośrodkami naukowymi: Department of Microbiology and Cell Science, University of Florida (USA), Institute of Biochemistry oraz Institute of Cell Biology and Immunology University of Stuttgart (Niemcy) i sześcioma polskimi ośrodkami, w tym innymi jednostkami UMP. W działalności popularyzującej naukę Habilitantka wpisała wystąpienie na szkoleniu z pisania wniosków o granty indywidualne Marii Skłodowskiej-Curie, organizowanym przez Regionalny Punkt Kontaktowy Programów Ramowych UE, pt: „Jak pisać z sukcesem?”, dwa wywiady, uczestnictwo w „Projekt Naukowiec i ekspert panelu w webinarium organizowanym przez Akademię Młodych Uczonych, PAN. Od 2010 roku jest członkinią Polskiego Towarzystwa Biochemicznego

## 6. Podsumowanie

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl tematycznie powiązanych czterech oryginalnych, pełnotekstowych prac naukowych a łączna wartość wskaźnika Impact Factor dla cyklu prac wynosi 10,634. Punktacja MNiSW wynosi 225. We wszystkich publikacjach zawartych w cyklu osiągnięcia Pani doktor jest pierwszym autorem. Analiza przedłożonych do recenzji materiałów postępowania habilitacyjnego Pani Doktor Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek pozwala mi na stwierdzenie, że Jej wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne **spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) w postępowaniu habilitacyjnym.** Uważam, że zaprezentowane **osiągnięcie naukowe stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne**, natomiast całkowity dorobek publikacyjny oraz aktywność

organizacyjna i dydaktyczna potwierdzają Jej zdolność do prowadzenia samodzielnych badań naukowych, współpracy i kierowania zespołem badawczym, dlatego przedkładam wniosek do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i popieram wniosek Kandydatki o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

PROFESOR NADZWYCZAJNY  
KATEDRY / ZAKŁADU CHEMII FARMACEUTYCZNEJ  
Dr hab. Piotr Kowalski, prof. ucz.  
*Piotr Kowalski*  
dr hab. n. farm. Piotr Kowalski, prof. nadzw. GUMed