

Siedlce, dnia 29 marca 2024 r.

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, prof. UwS, MBA
Uniwersytet w Siedlcach, Instytut Nauk o Zdrowiu
Dyrektor Siedleckiego Centrum Onkologii,

Recenzja dokonań, osiągnięć naukowych oraz dorobku naukowego
dr. n. med. Agnieszki Anny Rawłuszko-Wieczorek dla potrzeb postępowania
habilitacyjnego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Recenzja dorobku habilitacyjnego **dr. n. med. Agnieszki Anny Rawłuszko-Wieczorek** została przeprowadzona na podstawie uchwały Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 350/2024 z dnia 02 lutego 2024 roku. Podstawą oceny był komplet dokumentów związanych z postępowaniem habilitacyjnym w wersji elektronicznej przesłanych mi pocztą na nośniku danych. Dokumenty obejmowały: Wniosek przewodni, Dane wnioskodawcy, Kopię dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora, Autoreferat, Wykaz osiągnięć naukowych, Kopie publikacji będących podstawą osiągnięcia naukowego, Oświadczenia współautorów i habilitantki o indywidualnym wkładzie w publikacje naukowe, Analizę bibliometryczną poświadczoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Skany dokumentów potwierdzających odbyte staże.

Informacje o Kandydatce do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Habilitantka Agnieszka Anna Rawłuszko-Wieczorek uzyskała dyplom ukończenia studiów magisterskich na kierunku biotechnologia na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w roku 2007.

Następnie, Kandydatka w roku 2014 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej nadany przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na podstawie rozprawy pt. „*Regulacja epigenetyczna wybranych genów zaangażowanych w odpowiedź na hipoksję w raku jelita grubego.*” Promotorem rozprawy doktorskiej był Pan Prof. dr hab. Paweł Jagodziński. Rozprawa została wyróżniona Nagrodą Rektora dla Nauczycieli Akademickich, UMP.

Od początku swojej pracy zawodowej do chwili obecnej Habilitantka jest związana z Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Początkowo, pracowała na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Biologii Molekularnej, następnie po odbyciu stażu podoktorskiego w Uniwersytecie w Stuttgarcie w Niemczech została zatrudniona jako adiunkt naukowo-dydaktyczny w tej samej katedrze. Od roku 2018 została przeniesiona na stanowisko adiunkta do Instytutu Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych w Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu gdzie pracuje do chwili obecnej.

Rozwój naukowy Kandydatki

Istotna aktywność naukowa albo artystyczna.

1. Analiza bibliometryczna.

Dorobek naukowy poza dziełem habilitacyjnym po obronie doktoratu charakteryzuje się 4 pracami oryginalnymi w czasopismach z *Impact Factor (IF)*. Łączny *IF* wyniósł 28,390; MEiN – 260. Ponadto, Kandydatka była autorką 3 prac poglądowych z *Impact Factor*, jednej bez *IF* (łącznie IF-16,531, MEiN-210) oraz 3 streszczeń konferencyjnych na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Z kolei dorobek naukowy przed obroną doktoratu stanowi 7 pełnotekstowych prac oryginalnych z *Impact Factor*. Łączny *IF* wyniósł 16,971, zaś MEiN – 190. Dodatkowo, Kandydatka była autorką/ współautorką 6 streszczeń konferencyjnych na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Łączna punktacja dorobku naukowego dr Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek *Impact Factor* przed i po obronie doktoratu na dzień 28 września 2023 roku wyniosła 56,397, a wg punktacji MEiN/MNiSW 660. Liczba cytowań wg Bazy *Web of science* wyniosła – 252, bez autocytowań – 229 (na dzień 28 września 2023 roku). Z kolei index Hirscha wg Bazy *Web of science* wyniósł 9 (na dzień 28 września 2023 roku).

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitantka jest pierwszą autorką w 9 artykułach o łącznym *Impact Factor* 34,715 z wyłączeniem dzieła habilitacyjnego głównie opartych na pracach oryginalnych.

Jednak Kandydatka nie ma żadnego autorstwa/ współautorstwa rozdziału w podręczniku lub monografii.

Podsumowując tą część oceny całkowity dorobek naukowy Kandydatki jest oryginalny oraz parametrycznie wystarczający, a tym samym spełniający zwyczajowe oraz ustawowe wymogi na stopień doktora habilitowanego.

2. Wykaz pozostałych kierunków badawczych.

Od początku pracy w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Dr Rawłuszko-Wieczorek włączała się w działalność naukową ośrodka czego uwieńczeniem były prace badawcze z Jej autorstwem/ współautorstwem.

Kandydatka przeprowadziła m.in.:

Badania analizy wpływu metylacji DNA na ekspresję genów zaangażowanych w kontrolę odpowiedzi na hipoksję w raku jelita grubego. Wyniki tych badań zostały opublikowane w:

- 1. Rawłuszko AA, Bujnicka KE, Horbacka K, Krokowicz P, Jagodziński PP.**
„Expression and DNA methylation levels of prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and asparaginyl hydroxylase FIH in colorectal cancer”. *BMC Cancer*, 2013 Nov 6; 13:526. *IF*= 3.319, *MNiSW*= 30

2. **Rawłuszko-Wieczorek AA**, Horbacka K, Krokowicz P, Jagodzinski PP. “Prognostic Potential of DNA Methylation and Transcript Levels of HIF1A and EPAS1 in Colorectal Cancer”. *Mol Cancer Res.* 2014 Aug 12(8):1112-27. IF= 4.380 MNiSW= 35

Kontynuując tematykę badań czynników molekularnych w raku jelita grubego dr Rawłuszko-Wieczorek skupiła się także na problemie jakim jest znaczenie regulacji epigenetycznej ekspresji *TET* w raku jelita grubego i endometriozie. Wyniki tych badań zostały opublikowane w pracach:

1. **Rawłuszko-Wieczorek AA**, Siera A, Horbacka K, Horst N, Krokowicz P, Jagodziński PP. „Clinical significance of DNA methylation and mRNA levels of TET family members in colorectal cancer”. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Aug;141(8):1379-92. IF= 3.141, MNiSW= 25
2. **Rawłuszko-Wieczorek AA**, Siera A, Jagodziński PP. „TET proteins in cancer: current ‘state of the art’”. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2015 Dec 96:425-36. IF=5.039, MNiSW= 35
3. Adamczyk M, **Rawłuszko-Wieczorek AA**, Wirstlein P, Nowicki M, Jagodziński PP, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. “Assessment of TET1 gene expression, DNA methylation and H3K27me3 level of its promoter region in eutopic endometrium of women with endometriosis and infertility.” *Biomed Pharmacother.* 2022 Jun;150:112989 . IF=7.500; Pkt. MEiN=100

Kolejnym obszarem naukowym zainteresowania dr. Rawłuszko-Wieczorek była problematyka znaczenia m6A w nowotworach głowy i szyi. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej

1. Romanowska K, **Rawłuszko-Wieczorek AA**, Marczak Ł, Kosińska A, Suchorska WM, Golusiński W. „The m6A RNA Modification Quantity and mRNA Expression Level of RNA Methylation-Related Genes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines and Patients” *Biomolecules.* 2021 Jun 18;11(6):908. IF=6.064; Pkt. MEiN=100
2. Romanowska K, Sobecka A, **Rawłuszko-Wieczorek AA**, Suchorska WM, Golusiński W.” Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Epigenetic Landscape.” *Diagnostics (Basel).* 2020 Dec 27;11(1):34. IF= 3.992; Pkt. MEiN=70

Dorobek naukowy poza dziełem habilitacyjnym jest ważny, wnoszący niewątpliwie wkład do rozwoju nauki, a na uwagę zasługuje, że Habilitantka potrafi współpracować w dużych zespołach lub je organizować. W większości tych artykułów Kandydatka jest pierwszą autorką prac. W podsumowaniu oceny aktywności badawczej i pozostałego opublikowanego dorobku naukowego poza głównym dziełem habilitacyjnym dr Rawłuszko-

Wieczorek stwierdzam, że spełnia wymagania określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)

Kierowanie projektami badawczymi i współdziałal w projektach. Wnioski składane do konkursów naukowych. Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowa, krajowe i międzynarodowe konferencje naukowe, aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni i instytucji naukowej.

Dr Rawłuszko-Wieczorek wykazała się prowadzeniem badań we współpracy z zagranicznymi i krajowymi ośrodkami naukowymi. Podczas dwóch staży w 2007 i 2008 r. w Department of Microbiology and Cell Science, University of Florida (USA) zajmowała się badaniem oddziaływań kompleksu mediatora, będącego głównym koaktywatorem kompleksu rekrutującego polimerazę RNA II, na przykładzie organizmu modelowego *Arabidopsis thaliana*. Wyniki badań zostały zaprezentowane na konferencji wewnątrzuczelnianej jako „*Interactions between head module subunits in the Arabidopsis thaliana Mediator complex*”.

Współpracuje z pracownikami Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (*prof. Piotr Krokowicz, dr Karolina Horbacka, dr Nikodem Horst*) prowadząc projekty dotyczące etiologii raka jelita grubego. Wyniki uzyskane w trakcie tej współpracy stały się podstawą pracy doktorskiej oraz osiągnięcia habilitacyjnego.

Dodatkowo Dr Rawłuszko-Wieczorek jest główną współwykonawczynią po stronie polskiej grantu **CZS Meet & Work** (P2022-11-001) programu finansowanego przez Carl-Zeiss-Stiftung, Niemcy. Wspólnie z dr Cristianą Lungu z zespołu prof. Moniloli Olayioye z Institute of Cell Biology and Immunology, University of Stuttgart (Niemcy) realizuje badania dotyczące wpływu modyfikacji epigenetycznych na migrację komórek nowotworowych w oparciu o model 3D.

Kandydatka współpracuje z prof. Albertem Jeltsch i prof. Phillipem Rathert z Institute of Biochemistry, University of Stuttgart, Niemcy nad poszukiwaniem nowych białek zdolnych do odczytywania modyfikacji histonowych. Odbyty staż podoktorski w Uniwersytecie w Stuttgarcie zakończył się opracowaniem metody oraz przedstawieniem potencjalnie nowych białek rozpoznających H3K9me3. Nawiązane kontakty międzynarodowe

Kandydatka nadal podtrzymuje i kontynuuje współpracę z prof. Jeltschem oraz prof. Rathertem w ramach grantów NCN HARMONIA oraz SONATA, w których jest kierownikiem projektów.

Habilitantka nawiązała współpracę z licznymi ośrodkami naukowo- badawczymi w kraju i zagranicą, gdzie rozwija swój warsztat badawczy, wchodzi w realizację wspólnych projektów. Współpracuje m.in z dr. hab. Katarzyna Szkudelską z Katedry Fizjologii i Biochemii Zwierząt, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu nad oceną zmian ilości androstendionu poprzez obserwację uwalnianej w trakcie reakcji wody trójtrytowanej będącej wskaźnikiem przemian $[3H]A$, co zaowocowało publikacją w *Biomedicine and Pharmacotherapy*.

Kandydatka realizuje projekty z dr Łukaszem Marczakiem z Pracowni Spektrometrii Mas, Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN zlokalizowanym w Europejskim Centrum Bioinformatyki i Genomiki nad wypracowaniem ultraczułej metody pomiaru E1 i E2 w materiale tkankowym za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas i jonizacją elektrosprej, której wyniki zostały opublikowane w jednej z prac przedstawionych do cyklu we wniosku habilitacyjnym.

Współpracuje z dr hab. Wiktoria Suchorską, prof. Wojciechem Golusińskim z Pracowni Radiobiologii oraz Kliniki Chirurgii Głowy, Szyi i Onkologii Laryngologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii (WCO) nad modyfikacją epigenetyczną, N6-metyloadenozyną w RNA w nowotworach głowy i szyi. Wyniki tej współpracy zostały udokumentowane w 3 manuskryptach.

Zrealizowała projekty z prof. Matthiasem Bochtlerem z Laboratorium Biologii Strukturalnej, Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie nad poznaniem specyficzności wiązania domen rozpoznających modyfikacje chromatyny w obrębie białek KMT2A. Wyniki badań zostały przedstawione na konferencji międzynarodowej.

Na podkreślenie zasługuje fakt wielokierunkowej współpracy Kandydatki z instytucjami naukowymi zagranicznymi i polskimi w ramach realizowanych grantów i projektów, które doprowadziły do powstawania nowych rozwiązań metodologicznych, idei, ciekawych i wartościowych prac oryginalnych publikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Ważnym elementem rozwoju każdego naukowca jest również jego czynny udział zarówno w konferencjach krajowych jak i zagranicznych, który służy wymianie doświadczeń i nawiązywaniu nowych kontaktów naukowych. Kandydatka potwierdziła swoje aktywne, aczkolwiek umiarkowane zaangażowanie w ten sposób prezentacji wyników swoich badań poprzez pokazywanie rezultatów zarówno na arenie krajowej jak i międzynarodowej: łącznie 9 prac, w tym tylko 2 na konferencjach międzynarodowych. Może to jednak wynikać z warunków obecnego finansowania projektów naukowo-badawczych słabo promujących udział w konferencjach zagranicznych.

Dr Rawłuszko-Wieczorek wykazała się także aktywnością naukową realizowaną w więcej **niż jednej uczelni i instytucji naukowej:**

1. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
2. Uniwersytet w Stuttgarcie, Niemcy.

Oceniając tą część pracy dr Rawłuszko-Wieczorek, na podstawie zaangażowania w projekty naukowe jako kierownik i wykonawca, odbytych zagranicznych staży naukowych, kierowania projektami pozyskanymi w ramach konkursów ministerialnych, wykazaniem się także aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni i instytucji naukowej, **stwierdzam, że Habilitantka spełnia kryteria, określone wymagania zawarte w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.).**

Praca dydaktyczna, organizacyjna Kandydatki, nagrody i wyróżnienia, działalność popularyzująca naukę.

W ramach tej działalności Habilitantka swoje pierwsze doświadczenia dydaktyczne uzyskała w roku 2008 prowadząc zajęcia jako *‘teaching assistant’* na kursie „*Microbiology*” dla studentów studiów licencjackich na University of Florida, Gainesville w USA.

W latach 02.2009-09.2015 Kandydatka prowadziła zajęcia (seminaria, ćwiczenia) z „Biochemii” dla studentów II roku kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Następnie w okresie od 10.2013 do 10.2015 Habilitantka prowadziła zajęcia seminaryjne z „Biologii Molekularnej” dla studentów I roku kierunku lekarskiego oraz ćwiczenia z „Biochemistry” dla studentów II roku w języku angielskim dla kierunku lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Przebywając na stażu podoktorskim w University of Stuttgart w Niemczech Kandydatka była zaangażowana w okresie od 10.2015 do 10.2017 w prowadzenie ćwiczeń z „*Biochemistry Lab Course*” dla studentów kierunku chemii (w języku angielskim).

Po powrocie do Polski i zatrudnieniu od 2018 roku na stanowisku adiunkta w Instytucie Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych w Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prowadzi zajęcia (seminaria, ćwiczenia) z „Histologii” dla studentów I roku kierunku lekarskiego oraz zajęcia (wykłady, ćwiczenia) z „Histology” dla studentów I roku kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego (kurs anglojęzyczny).

Dodatkowo Habilitantka od 2012 roku koordynuje i prowadzi również zajęcia kursu fakultatywnego „*Molecular basis of cancer and translational reseach*” dla studentów kierunku lekarskiego (kurs anglojęzyczny) w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Jest również Laureatką szeregu nagród i wyróżnień:

- Grant podróży w ramach Forum Młodych Naukowców. Forum poprzedzające konferencje Federalnego Europejskiego Towarzystwa Biochemicznego, Goteborg, Szwecja, 2010.
- Stypendium w ramach projektu pt.: „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki. 2011/2012 oraz 2012/2013.
- Nagroda Naukowa Rektora Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu za osiągnięcia w latach akademickich 2011/2012; 2013/2014; 2018/2019.
- Grant podróży w ramach Forum Młodych Naukowców. Forum poprzedzające konferencje IUBMB (ang. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*), Sao Paulo, Brazylia, 2015.

- Stypendium Indywidualne Marii Skłodowskiej Curie przyznane przez ERC (ang. *European Research Council*) w ramach programu Horyzont 2020, EU (KMET-READ #653639; H2020-EU.1.3.2).

Kandydatka posiada doświadczenie w recenzowaniu prac naukowych, przedstawiła wykaz 14 artykułów poddanych opiniowaniu z różnych czasopism polskich i zagranicznych m.in. z *Impact Factor* w tym np. *Oncotarget*, *Clinical Epigenetics*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *Epigenetics*, *Polish Journal of Pathology*, *Gene*, *BMC Cancer*, *Epigenetics & Chromatin*, *Cancer Cell International*, *Molecular Cancer*, *Molecular Neurobiology*.

Habilitantka posiada doświadczenie w prowadzeniu rozwoju naukowego i opiece nad młodymi naukowcami w trakcie przewodów doktorskich. Została dwukrotnie promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich. Obydwa są w trakcie realizacji. Pierwszy, prowadzony przez dr Kamilę Romanowską, toczy się od 2019 roku, obecnie wkroczył w ostatni rok wykonawstwa. Natomiast drugi „*Regulacja epigenetyczna odpowiedzi komórkowej zależnej od receptora estrogenowego beta w raku jelita grubego*” prowadzony jest przez dr Julię Lipowicz od 2022 roku. Doktorantka realizuje badania do rozprawy doktorskiej w ramach pozyskanego grantu NCN SONATA.

Kandydatka była opiekunem czterech prac magisterskich oraz promotorem dwóch prac licencjackich obronionych na kierunku Biotechnologia Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Dodatkowo była promotorem jednej pracy inżynierskiej Aleksandry Stachowiak na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu, Wydziale Rolnictwa i Bioinżynierii, na kierunku Biotechnologia.

W latach 2012- 2015 Habilitantka była opiekunem Studenckiego Koła Naukowego Biochemii i Biologii Molekularnej w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Habilitantka aktywnie uczestniczy w pracach organizacji naukowych. Jest od 2010 roku członkinią Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Wzięła udział w Komitecie organizacyjnym jednej konferencji naukowej w 2017 roku „*Nauka- to takie proste!*” wraz z prelekcją na temat możliwości pozyskiwania funduszy na

wyjazdy zagraniczne i dzieleniem się doświadczeniami związanymi ze stypendium Marii Skłodowskiej-Curie.

Habilitantka brała aktywny udział w inicjatywach popularyzujących zagadnienia jak budować sieć naukowych kontaktów, jak rozwijać karierę i pasje naukowe oraz dzieliła się doświadczeniami z pisania wniosków grantowych dla młodych naukowców.

W konkluzji pracy dydaktycznej, organizacyjnej, uzyskanych nagród i wyróżnień, działalności popularyzującej naukę dr Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek stwierdzam, że Kandydatka spełnia wszelkie przesłanki aby być samodzielnym pracownikiem dydaktycznym.

Osiągnięcie naukowe Kandydata w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Osiągnięcie naukowe zostało przedstawione jako jednotematyczny cykl 4 publikacji zatytułowany: „Znaczenie wewnątrztkankowych przemian estrogenów w prognozowaniu przeżycia pacjentów oraz ścieżki sygnałowej zależnej od receptora estrogenowego typu β w odpowiedzi na hipoksję w raku jelita grubego” Dr Rawłuszko-Wieczorek jest pierwszą autorką we wszystkich czterech pracach. Do publikacji przedstawiono oświadczenia wszystkich współautorów dotyczących ich udziału w powstaniu artykułów. Łączny IF cyklu publikacji wyniósł 10,634, a liczba punktów MEiN - 225.

Głównym kierunkiem badań Habilitantki była analiza roli wewnątrztkankowej puli estrogenów w raku jelita grubego oraz znaczenia ER β w warunkach hipoksji.

Kandydatka wybrała za główny obszar swoich naukowych dociekań raka jelita grubego, który jest trzecim nowotworem najczęściej występującym u ludzi na świecie i stanowi drugą przyczynę zgonów. Jest jednym z najpoważniejszych wyzwań we współczesnej onkologii z uwagi na licznosc przypadków oraz ogromną heterogenność przebiegów klinicznych choroby a także niewielką liczbę nowoczesnych, zarejestrowanych skutecznych form terapii ukierunkowanych molekularnie. Habilitantka skupiła się na tematyce związanej z podłożem epigenetycznym oraz etiologią raka jelita grubego. Szczególne miejsce w dociekaniach naukowych Kandydatki zajęła rola estrogenów jako potencjalnego czynnika protekcyjnego dla rozwoju raka jelita grubego. Wiele badań epidemiologicznych oraz kliniczno-kontrolnych wykazało różnice w częstości występowania tego nowotworu pomiędzy płciami. Mężczyźni są bardziej podatni na rozwój CRC

niezależnie od wieku w porównaniu do kobiet. Może to stanowić przesłanki do poszukiwania roli zróżnicowania tkankowego ekspresji receptorów estrogenowych w tkankach raka jelita grubego. Głównym typem receptora występującym w obrębie śluzówki jelita grubego jest ER β . W warunkach prawidłowych jest on zaangażowany w utrzymanie odpowiedniej architektury nabłonka jelita, reguluje fizjologię przewodu pokarmowego i pośredniczy w odpowiedzi immunologicznej. Ścieżka sygnałowa aktywowana przez ER β wpływa na procesy proapoptotyczne oraz hamuje sygnały zapalne w nowotworze jelita grubego. Habilitantka zajęła się oceną znaczenia wewnątrztkankowych przemian estrogenów oraz ścieżki sygnałowej aktywowanej przez receptor estrogenowy typu β w raku jelita grubego.

W publikacji pierwszej „*Reduced expression of steroid sulfatase in primary colorectal cancer*. (Biomed Pharmacother, 2013), wykazano istotnie 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 stopniu złośliwości histologicznej G2 oraz w guzie zlokalizowanym w części proksymalnej jelita grubego. Stwierdzono, że maślan sodu (NaBu) znacząco zwiększa poziom transkryptów STS w komórkach CRC. Wyniki te mogą wskazywać na ochronne działanie E2 w CRC i w związku z tym potencjalnym obniżeniem ekspresji genów zaangażowanych w jego endogenną syntezę.

W publikacji drugiej „*Effect of DNA methylation profile on OATP3A1 and OATP4A1 transcript levels in colorectal cancer*. (Biomed Pharmacother, 2015) Habilitantka oceniała rolę polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) biorących udział w wychwycie komórkowym i transferze m.in. siarczanu estronu (E1-S). Na podstawie uzyskanych wyników Habilitantka ustaliła 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. Autorka wysnuła wniosek, że mechanizm odpowiadający za wyciszenie ekspresji *OATP3A1* wynika z metylacji DNA.

Dr Rawłuszko- Wiczorek w kolejnej (trzeciej) pracy pt. „*Significance of intratissue estrogen concentration coupled with estrogen receptors levels in colorectal cancer prognosis*.” (Oncotarget, 2019) stwierdziła, że poziomy mRNA ESR1 i ESR2 były znacząco obniżone w komórkach nowotworowych w porównaniu z odpowiadającym im tkankom bez raka. Analiza ekspresji mRNA ESR1 i ESR2 w powiązaniu ze stężeniami endogennymi E1 i E2 pochodzącymi od tych samych prób wykazała wyższy odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych na raka jelita grubego z wysoką ekspresją *ESR1* w powiązaniu z wysokim stężeniem E1.

W czwartej pracy pt. „*Estrogen receptor β affects hypoxia response in colorectal cancer cells*. 2023, (BBA)” (Biochimica et Biophysica Acta, 2023) Kandydatka stwierdziła, w warunkach niedotlenienia istotnie zmieniony profil transkrypcji w komórkach z nadekspresją ER β , poprzez stymulację E2. Zaobserwowano obniżenie ekspresji VEGFA, PDGFA i ANGPTL4. Ponadto, stosując konstrukt ER β ze zmutowaną domeną wiążącą DNA, zaobserwowano, że obniżenie ekspresji wybranych genów zależy od bezpośredniego wiązania tego receptora z genami regionu regulatorowego. Wiązanie do regionu promotorowego powodowało także obniżenie poziomu transkryptu *HIF1A*. W podsumowaniu pracy autorka zasugerowała, że hamujący wpływ obecności receptora ER β na skuteczną odpowiedź na hipoksję komórek nowotworowych może tłumaczyć złożony mechanizm jego działania w CRC.

Cele prac wchodzące w skład cyklu publikacji, będące podstawą do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, zostały sprecyzowane prawidłowo. Stanowią one autorski, indywidualny i oryginalny dorobek dr. Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek.

W konkluzji stwierdzam, że prace wchodzące w skład cyklu publikacji osiągnięcia naukowego spełniają określone wymagania zawarte w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

Podsumowanie

Przedstawiony cykl publikacji, pozostały dorobek naukowy oraz całokształt pracy dydaktycznej, klinicznej świadczy o dużej wiedzy Habilitantki, umiejętności wyboru aktualnych problemów badawczych oraz zdolnościach organizacyjnych do samodzielnego prowadzenia takich projektów. Pomimo niewielkich niedociągnięć przedstawionych powyżej, cykl publikacji zawarty w osiągnięciu naukowym, jak również pozostały dorobek naukowy spełniają wymogi Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dziennik Ustaw 2018 poz. 1668) z późniejszymi zmianami. Podsumowując moja końcowa ocena jako recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr. Agnieszki Rawłuszko-Wieczorek jest pozytywna.

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, prof. UwS, MBA