



prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Prorektor ds. Umieędzynarodowienia, Promocji i Rozwoju
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM)

I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
Centralny Szpital Kliniczny WUM
02 097 Warszawa, ul. Banacha 1a, blok D

Warszawa, 8 kwietnia 2019 roku

**Recenzja osiągnięć dr Agnieszki Jaźwy-Kusior
w związku z postępowaniem w sprawie nadania Jej
stopnia dra hab. n. biologicznych w dyscyplinie - biochemia**

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych recenzentowi następujących materiałów: (1) autoreferatu z załącznikami, (2) wykazu opublikowanych przez Habilitantkę prac naukowych, ale bez analizy bibliometrycznej potwierdzonej przez bibliotekę, (3) kopii publikacji stanowiących wskazane przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów, (4) własnej wiedzy eksperckiej w zakresie tematyki badawczej ujętej w zestawieniu dorobku i osiągnięciach Habilitantki.

Ocena formalna

Otrzymane przeze mnie materiały zostały przygotowane prawidłowo i według mojej oceny – poza brakiem analizy bibliometrycznej potwierdzonej przez bibliotekę naukową - spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455, z późn. zm.), jak i w Ustawie z dn. 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669). Zostałem prawidłowo

poinformowany o powołaniu w skład komisji habilitacyjnej jako recenzent (informacja wraz z kopią materiałów przekazana pocztą dotarła do mnie **01.04.2019 roku**, dokonałem recenzji w ciągu 7 dni). Zauważam i podkreślam, że zestawienie opublikowanych prac naukowych Habilitantki i wyliczone indeksy bibliometryczne opatrzone są jedynie Jej podpisem – brak uwiarygodnionych danych potwierdzonych przez bibliotekę uczelnianą czy wydziałową/institutową, nie wiadomo też jakiej daty dotyczą (złożenia dokumentacji ? wniosku ?). Rozumiem, że tak szacowna instytucja jak Uniwersytet Jagielloński (UJ) posiada bibliotekę, która takie opracowania wykonuje dla potrzeb awansów naukowych i oceny dorobku – spotykam się z nimi regularnie recenzując lub kierując komisjami w postępowaniach habilitacyjnych, jak i we wnioskach o uzyskanie tytułu profesora w Collegium Medicum UJ – nie rozumiem zatem, dlaczego nie są one dostępne dla pracowników Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii (WBBiB) UJ. Prawidłowość takiego skompletowania dokumentacji pozostawiam zatem ocenie Przewodniczącej Komisji.

Ocena merytoryczna

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe, dr Agnieszka Jaźwa-Kusior wskazała wyniki badań, które ukazały się w cyklu „jednotematycznych publikacji”, któremu nadała tytuł: **„Proangiogenne i przeciwzapalne mechanizmy molekularne i terapia genowa w modelach eksperymentalnych chorób układu sercowo-naczyniowego”**. Tytuł jest nieco niefortunny w język polskim, bowiem składnia może budzić wątpliwości czy obiektem badań Kandydatki były „modele eksperymentalne” czy też „eksperymentalne choroby” – ufać należy, że te pierwsze.

Sam tytuł osiągnięcia jest dość obszerny i pozwala na włączenie do cyklu dość odległych prac, które Kandydatka publikowała w latach 2013-2018. Na cykl ten składa się sześć artykułów, spośród których wszystkie ukazały się w pismach międzynarodowych ze znacznym współczynnikiem IF, który w sumie wynosi prawdopodobnie ponad 23. W cyklu znajduje się 6 prac, 4 z pierwszym autorstwem Habilitantki, 2 z jej autorstwem korespondencyjnym (senior author). Pewną słabością cyklu jest jednak fakt, że 3 z 6 prac to prace poglądowe, a jedynie 3 spełniają kryteria prac oryginalnych.

Habilitantka w swoich pracach koncentrowała się przede wszystkim na możliwości wykorzystania genów HO-1 (oksygenaza hemowa-1) oraz VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) w eksperymentalnych modelach chorób układu sercowo-naczyniowego, badając:

- skutki ostrego niedokrwienia kończyn u myszy typu dzikiego oraz myszy z wyłączonym genem HO-1 (HO-1 KO)
- skuteczność terapii genowej ostrego niedokrwienia kończyn u myszy z wykorzystaniem wektorów plazmidowych do nadekspresji HO-1 aktywowanej w warunkach niedotlenienia tkanki
- bezpieczeństwo i skuteczność dostarczania transgenu do mięśni szkieletowych z wykorzystaniem techniki sonoporacji

Do cyklu włączone zostały prace, których odbitki dostarczono wraz z dokumentacją habilitacyjną, i z którymi się szczegółowo zapoznałem:

- **Jazwa A**, et al. Cardiovasc Res. 2013
- **Jazwa A**, et al. Gene 2013
- **Jazwa A**, et al. Vascular Pharmacol 2015
- **Jazwa A**, et al. Vascular Pharmacol 2016
- **Tomczyk M**, et al. ..., Jazwa A. Basic Res Cardiol 2017
- **Tomczyk M**, et al. ..., Jazwa-Kusior A. Vascular Pharmacol 2018

W przeprowadzonych doświadczeniach w modelu ostrego, chirurgicznie wywołanego niedokrwienia kończyny tylnej u myszy, Habilitantka wraz ze współpracownikami wykazali istotne różnice w rewaskularyzacji i reperfuzji obszaru niedokrwienia pomiędzy myszami typu dzikiego oraz pozbawionymi genu HO-1 (HO-1 KO). Myszy HO-1 KO charakteryzowała mniejsza liczba kapilarnych naczyń krwionośnych oraz większa liczba komórek, które uległy apoptozie po incydencie niedokrwienia. Lokalna nadekspresja HO-1 przyspieszała regenerację niedokrwionej tkanki mięśniowej poprzez zwiększoną rewaskularyzację, zmniejszony stan zapalny oraz zmiany ekspresji innych czynników (miR-206) biorących udział w odbudowie uszkodzonych włókien mięśniowych z komórek satelitarnych.

Lokalna nadekspresja HO-1 w mięśniu łydki u myszy z wyłączonym genem HO-1 modulowała procesy reperfuzji kończyn po incydencie niedokrwienia, podnosiła liczbę kapilarnych naczyń krwionośnych oraz małych tętniczek, zmniejszała stężenia cytokin prozapalnych, jak i ekspresję receptorów toll-podobnych (TLR – toll-like receptors).

Niezwykle interesującym aspektem prac była również podjęta ocena skuteczności i bezpieczeństwa transferu genów poprzez domięśniowe podanie plazmidowego DNA zmieszanego z mikropęcherzykami wypełnionymi gazem w połączeniu z ekspozycją miejsca iniekcji na fale dźwiękowe o niskiej częstotliwości (sonoporacja). Tego typu modele badawcze cieszą się dużym zainteresowaniem kardiologów, którzy dążąc do ograniczenia strefy zawału serca, niekorzystnego remodelingu pozawałowego czy hipotetycznej poprawy kurczliwości w obrębie blizny pozawałowej mają dzisiaj do dyspozycji zarówno możliwość

przyżyciowego podawania leków/komórek macierzystych do naczyń wieńcowych czy bezpośrednio do mięśnia sercowego, są też obeznanie z technikami echokardiograficznymi i wykorzystaniem ultradźwięków do optymalizacji podawania leków czy kontrastów diagnostycznych. Podkreślam ten kontekst badań, bowiem jako klinicysta szukam w pracach biologii i kardiologii eksperymentalnej tych badań, które stosunkowo szybko można by przełożyć na model pacjentów z chorobą wieńcową czy uszkodzeniem miokardium.

Równie interesujące były elementy badań Habilitantki, w których stosowała promotory regulowane hipoksją, szerzej dyskutując ten problem we wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego pracy pogładowej. Generalnie, prace Habilitantki i wsp. udowodniły, że lokalna i krótkotrwała nadekspresja HO-1 aktywowana niedotlenieniem poprawia unaczynienie oraz regenerację tkanki mięśniowej w kończynach myszy po incydencie niedokrwienia, a sonoporacja może być uważana za bezpieczną metodę dostarczania genów, poprawiającą efektywność transferu genów *in vivo*.

W kolejnych pracach zespół Habilitantki wykazał, że lokalna, krótkotrwała i połączona nadekspresja HO-1 i VEGF poprawia perfuzję niedokrwionych kończyn myszy, chociaż sam VEGF nasila lokalny stan zapalny.

W najnowszych pracach cyklu – publikowanych w 2017 i 2018 roku - zespół Habilitantki zajmował się już aktywnością HO-1 w modelu eksperymentalnym ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, co szczególnie interesuje niżej podpisanego recenzenta – kardiologa. W modelu eksperymentalnym zespół Habilitantki zaobserwował istotne różnice w funkcji pozawałowego mięśnia sercowego pomiędzy myszami typu dzikiego vs myszami HO-1 KO. Myszy HO-1 KO wykazują większe uszkodzenie mięśnia sercowego po zawale, większy odczyn zapalny monitorowany liczbą monocytów, makrofagów, molekuł adhezyjnych i czynników chemotaktycznych. Co najbardziej interesujące, zabieg splenektomii odwracał te niekorzystne efekty, udowadniając pośrednio, że śledziona odgrywa istotną rolę w pozawałowej mobilizacji monocytów do krwi obwodowej, przebudowie mięśnia sercowego i rozwoju niewydolności skurczowej u zwierząt pozbawionych HO-1. Z drugiej jednak strony myszy HO-1 KO charakteryzowała większa oporność na mechaniczne powikłania zawału, przede wszystkim pęknięcie serca, co Habilitantka wiąże z większą ekspresją szlaku syntezy kolagenu.

Trudno w chwili obecnej orzec na ile doświadczenia te przekładają się na patofizjologię remodelingu pozawałowego u ludzi, ale nadal w kardiologii potrzebujemy specyficznych, nowych metod leczenia zmniejszających uszkodzenie mięśnia sercowego po zawale, wysoko oceniam więc potencjalne implikacje prac Habilitantki.

Ocena aktywności naukowej

Analiza bibliometryczna

Według informacji zawartej w wykazie opublikowanych prac naukowych dostarczonym przez Habilitantkę, jest ona dodatkowo, poza cyklem habilitacyjnym, współautorem 20 innych pełnotekstowych prac naukowych, zarówno oryginalnych, jak i poglądowych, opublikowanych w pismach z IF w latach 2005-2018 (najwyższe IF – Antioxid Redox Signal 8,456 za 2011).

Zestawienie to obejmuje całość dorobku naukowego – zarówno przed, jak i po doktoracie (doktorat z nauk biologicznych – w zakresie biochemii – obroniony w 2008 roku na UJ w Krakowie; magisterium z analityki medycznej z 2002 roku w Collegium Medicum UJ w Krakowie; nota bene - w gronie promotorów i recenzentów poprzednich stopni naukowych zwracają uwagę wybitni polscy biochemicy – prof. Józef Dulak, farmakolodzy – prof. Stefan Chłopicki, genetycy kliniczni – prof. Marek Sanak, kardiologzy kliniści, będący również ekspertami kardiologii eksperymentalnej – prof. Marcin Gruchała).

Opracowania monograficzno-przeglądowe obejmują współautorstwo 10 pozycji. Habilitantka nie jest współautorką innych utworów, opracowań zbiorowych i ekspertyz.

Dla publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, Habilitantka podaje zatem, że dorobek naukowy w wartościach bibliometrycznych kształtuje się na poziomie: **IF 118,835; KBN/MNSzW 501; sumaryczna liczba cytowań wg bazy Web of Science 1034 (bez autocytowań: 986). Sumaryczny indeks Hirscha wg WoS dla całego dorobku wynosi wg przedstawionych danych 16.**

Habilitantka nie posiada udziału w patentach międzynarodowych i krajowych, wynalazkach, wzorach użytkowych i przemysłowych.

Podsumowując i oceniając dorobek naukowy jedynie bibliometrycznie, przy zastrzeżeniach formalnych, które poczyniłem na wstępie recenzji, należy stwierdzić, że dotychczasowa działalność naukowa dr Agnieszki Jaźwy-Kusior uzasadnia ubieganie się o stopień dra habilitowanego.

Analiza merytoryczna

Pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitantki ogniskują się wokół zagadnień:

- Analizy ekspresji miRNA i stężeń wybranych cytokin w sarkoidozie
- Terapii komórkowej pozawałowej niewydolności serca z wykorzystaniem komórek mezenchymalnych [uwaga: recenzent zna krytyczne i bardzo surowe opinie ośrodka, w którym pracuje Habilitantka, dotyczące oceny skuteczności polskich kardiologicznych badań ze stosowaniem komórek somatycznych, macierzystych,

pochodzenia szpikowego w pozawałowym modelu uszkodzenia serca i nawet jeżeli ich nie podziela, nie wpływa to na moją ocenę aktywności naukowej Habilitantki w tym względzie]

- Analizy rewaskularyzacji i reperfuzji w eksperymentalnych modelach ostrego niedokrwienia kończyn [bardzo interesujące prace z okresu pobytu Habilitantki w ośrodku fińskim]
- Określenia neuroprotekcynowego działania czynnika transkrypcyjnego Nrf2 oraz HO-1 w eksperymentalnym modelu choroby Parkinsona

We wszystkich podejmowanych przez Habilitantkę powyższych tematach badawczych odnotować trzeba dobry warsztat naukowy i finalizację prac w postaci indeksowanych publikacji.

Bardzo pozytywnie należy ocenić również aktywność Habilitantki w projektach badawczych – w 8 projektach na przestrzeni ostatnich 16 lat była wykonawcą (finansowane m.in. przez: NCBiR, NCN, UE, niezależne fundacje badawcze, KBN, MNiSzW). W kolejnych 4 była bądź jest kierownikiem projektu (NCN, MNiSzW, FNP), a tematyka badawcza tych programów koncentruje się/koncentrowała wokół:

- Roli oksygenazy hemowej-1 w zależnej od monocytów i makrofagów progresji choroby niedokrwiennej serca
- Kontroli odpowiedzi immunologicznej w terapii genowej (HO-1, miRNA)
- Zagadnień związanych z tzw. „hypoxia-regulated gene therapy”
- Roli czynnika transkrypcyjnego Nrf2 we wzroście nowotworów, angiogenezie i oporności na terapię

Jaki członkini uznanego i ważnego na mapie polskiej nauki zespołu prof. dra hab. Józefa Dulaka, Habilitantka uczestniczyła też w jednym z programów 6. Ramowego Programu Europejskiego – European Vascular Genomics Network (2006-2008) – co dekadę temu było sporym osiągnięciem.

Podsumowując, bardzo wysoko należy ocenić aktywność naukową Kandydatki w zakresie prowadzonych badań naukowych i pozyskanych grantów. Dorobek ten, także w tym aspekcie, jest wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy naukowej

Pozytywnie należy ocenić doświadczenie dydaktyczne Kandydatki – w autoreferacie zamieszczono spis 23 prezentacji ustnych na międzynarodowych i

krajowych konferencjach tematycznych, jak i 10 najważniejszych, wybranych przez Kandydatkę prezentacji posterowych na tych spotkaniach.

Habilitantka jest zatrudniona na UJ na stanowisku adiunkta bez obowiązku dydaktycznego, prowadzi jednak na swoim Wydziale - WBBiB UJ zajęcia z zakresu: biochemii medycznej, wg danych z autoreferatu opiekowała się jedną wyróżnioną pracą licencjacką i pięcioma innymi, stara się popularyzować wiedzę na łamach pism popularnych. Trzy osoby uzyskały pod jej opieką tytuł magistra, jest promotorem pomocniczym jednej pracy doktorskiej.

Warto podkreślić, że od 2017 roku Habilitantka jest członkiem Rady European Vascular Biology Organisation (EVBO) – organizacji zrzeszającej naukowców i klinicystów zajmujących się badaniem mechanizmów powstawania i funkcjonowania naczyń krwionośnych.

Odbyła krótkie staże naukowe w ośrodkach zagranicznych (Orlean, Bristol, Kuopio, Debreczyn) oraz dłuższy, roczny staż w Madrycie, poświęcony badaniom neuroprotektoryjnych właściwości czynnika transkrypcyjnego Nrf2 oraz oksygenazy hemowej-1 w eksperymentalnym modelu choroby Parkinsona u myszy w ramach stażu podoktorskiego (2009-2010).

Habilitantka była laureatką pozakrajowej i kilku krajowych nagród za działalność naukową, w tym: nagrody Young Investigator Award na kongresie European Society for Microcirculation w 2017 roku, stypendium naukowego MNiSzW w 2011 roku, Nagrody Rektora UJ za pracę doktorską w 2008 roku, stypendium START FNP w 2008 roku, prestiżowego stypendium doktoranckiego L'Oreal Polska dla Kobiet i Nauki w 2007 roku, jak i lokalnych nagród krakowskiego środowiska naukowego.

Z pewnym zawodem odnotowuję informację, że Habilitantka nie jest zaangażowana w żaden komitet redakcyjny bądź radę naukową czasopism swojej dyscypliny, ale być może dopiero habilitacja otworzy jej drogę do takiej działalności. Recenzuje natomiast (>1 recenzji) publikacje nadsyłane do: Journal of Cellular Physiology, Plos One, Scientific Reports, Polish Journal of Pathology, Gene. Zaopiniowała również kilkadziesiąt wniosków w zespole ekspertów NCN.

Od 2004 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, a od 2008 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki (w latach 2011-2017 skarbnik Oddziału Krakowskiego PTBK).

Podsumowując, także w tym, powyżej ocenianym aspekcie, dorobek Habilitantki pozwala pozytywnie zarekomendować ją do otrzymania stopnia doktora habilitowanego.



Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę moją ocenę osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej, a także innych ocenianych elementów działalności Habilitantki uważam, że osiągnięcia dr Agnieszki Jaźwy-Kusior spełniają kryteria określone w art. 16 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455, z późn. zm.), jak i regulację Ustawy z dn. 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669).

Osiągnięcia naukowe Kandydatki są oryginalne, twórcze, mogą mieć potencjalne implikacje kliniczne dla pacjentów z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia sercowego czy niewydolnością serca na tle niedokrwiennym. Dorobek naukowy Habilitantki jest koherentny, chociaż pracując w tak dobrym zespole naukowym, mając tak duże doświadczenie grantowe i współpracę zagraniczną, można być może było spodziewać się ubiegania o kolejny awans naukowy trochę szybciej niż 11 lat po doktoracie.

Reasumując, przekładam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej niniejszą recenzję, stwierdzając, że będę głosował pozytywnie co do rekomendacji o nadaniu stopnia doktora habilitowanego Kandydatce w trakcie obrad Komisji.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC



Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796