

**Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice
tel.: 502 125 600; 32/ 2071654; Fax:32/ 2071653
e-mail: agawlik@mp.pl**

Katowice, dn. 23 maja 2014

Recenzja dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej Dr Agnieszki Piastowskiej-Ciesielskiej wykonana na Wniosek Dziekana Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w związku z powołaniem przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów w dniu 14 kwietnia 2014 roku na recenzenta w przewodzie habilitacyjnym

Recenzja dorobku naukowego Dr Agnieszki Piastowskiej-Ciesielskiej opracowana została na podstawie przesłanej w formie papierowej i elektronicznej (CD) dokumentacji obejmującej: autoreferat (w języku polskim i angielskim), publikacje stanowiące osiągnięcie w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 wraz z kopiami oświadczeń współautorów, wykaz opublikowanych prac naukowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki, analizę bibliometryczną wraz z kopią oświadczenia Redaktora Naczelnego czasopisma *Journal of Physiology and Pharmacology*, kopię poświadczoną przez jednostkę organizacyjną dyplomu doktorskiego.

Przebieg pracy zawodowej

Dr Agnieszka Piastowska-Ciesielska studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie ukończyła w 2002 roku. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie w Katedrze Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie pod opieką Prof. Mikołaja A. Gralaka. Pracę doktorską pt. „Wpływ składników biologicznie czynnych pochodzących z soi na skład mineralny i właściwości mechaniczne kości szczurów” obroniła z wyróżnieniem w 2005 roku, uzyskując stopień doktora nauk weterynaryjnych. Od 2006 roku związana jest z Zakładem Endokrynologii Porównawczej Katedry Endokrynologii

Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie od 2008 roku zatrudniona jest na etacie adiunkta.

Na podkreślenie zasługuje stałe podnoszenie przez Habilitantkę kwalifikacji zawodowych i naukowych. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk weterynaryjnych odbywała staże naukowe w Zakładzie Genetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Zakładzie Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Pracowni Toksykologii Molekularnej Zakładu Toksykologii i Kancerogenezy Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. Jerzego Nofera w Łodzi. W latach 2006-2012 w ramach Stypendium *Polish School of Medicine Memorial Fund at the University of Edinburgh Scholarship Programme*, a następnie w ramach *LLP-ERASMUS Programme Individual Teaching Programme for Teaching Staff Mobility* odbywała staże w College of Medicine and Veterinary Medicine University of Edinburgh. W 2012 roku uzyskała tytuł specjalisty w zakresie użytkowania i patologii zwierząt laboratoryjnych.

Ocena dorobku naukowego

Dr n wet. Agnieszka Piastowska-Ciesielska jest autorem 53 prac, z czego 17 to prace oryginalne pełnotekstowe oraz 1 pogładowa w piśmiennictwie posiadającym impact factor (IF), 3 prace oryginalne oraz 2 opisy przypadków opublikowane w czasopismach bez IF. Pozostałe to prace pogładowe opublikowane w piśmiennictwie bez IF. Sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi **39,279 (suma punktów MNiSW=449,5)**, w tym **12,967** przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne.

Po wyłączeniu publikacji, których wyniki zamieszczone są w dysertacji, punktacja wynosi odpowiednio dla prac oryginalnych IF= 27,993 (MNiSW=244), a dla prac pogładowych IF=2,09 (MNiSW=91,5). Prace kazuistyczne były publikowane w czasopismach bez IF (MNiSW=9). Jako pierwszy autor Kandydatka występuje w dwóch pracach oryginalnych z IF, a jako drugi w 4 pracach oryginalnych z IF.

Sześć publikacji było opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora, w tym 4 prace oryginalne i 2 pogładowe. Prace badawcze Kandydatki w tym okresie koncentrowały się przede wszystkim na: i. analizie wpływu ograniczeń żywieniowych i podaży witamin B2, B6 oraz kwasu foliowego na zmianę stężeń makro- i mikroelementów w narządach wewnętrznych w badaniach *in vivo*, ii. ocenie wpływu diety na zmianę składu mineralnego tkanki kostnej – badania *in vivo*, iii. oraz wpływu zawartości składników mineralnych w pełnej krwi matek dzieci z izolowanym rozszczepem wargi i podniebienia.

Główne zainteresowania badawcze Habilitantki po uzyskaniu stopnia naukowego doktora można przyporządkować do czterech obszarów tematycznych. Pierwszy dotyczył roli peptydów z rodziny angiotensyn w modulowaniu biologii komórek gruczołu krokowego, szczególnie w aspekcie procesu nowotworzenia. Przeprowadzone badania potwierdziły, że angiotensyna IV jest czynnikiem, który moduluje gęstość receptorów AT1 i AT2 w komórkach raka prostaty, a tym samym może modulować proliferację komórek nowotworu we wczesnym etapie rozwoju choroby, kiedy komórki nowotworowe są jeszcze wrażliwe na androgeny. Udział dr Agnieszki Piastowskiej-Ciesielskiej w badaniach polegał na wykonaniu analiz żywotności i proliferacji *in vitro*. Wyniki pracy zostały opublikowane w J Renin Angiotensin Aldosterone Syst w 2012 roku (IF 3,28). Badania nad chorobami nowotworowymi gruczołu krokowego kontynuowała oceniając również wpływ selenu na regulację cyklu komórkowego linii komórkowej gruczolakoraka prostaty w modelu *in vitro*. Wyniki zaprojektowanego przez Kandydatkę badania wskazały na geny bezpośrednio zaangażowane w zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych prostaty linii PC-3 przez seleno-L-metioninę (Journal of Applied Biomedicine, 2013). W obszarze zainteresowań Habilitantki są również badania oceniające zmiany w parametrach tkanki kostnej pod wpływem czynników endo- i egzogennych. Badania *in vivo* wykonano na modelach zwierzęcych. Wpływ folistatyny przebadany został z udziałem myszy, natomiast wpływ niskich dawek soi i deksametazonu w wykorzystaniu młodych szczurów (odpowiednio szczury Wistar i Sprague Dawley). Nadekspresja folistatyny wyraźnie pogarszała parametry wytrzymałości biomechanicznej tkanki kostnej (J Bone Miner Metab 2012, IF=2,219), a deksametazon istotnie ingerował w jej skład mineralny. Z kolei dieta wzbogacona w niską dawkę soi nie powodowała zwiększenia odporności na złamania (Biofactors 2010, IF=2,793). Model zwierzęcy został również wykorzystany w badaniach nad neurofizjologiczną oceną stresu/bólu. Kandydatka wraz z zespołem badawczym badała między innymi rolę allopregnanolonu w hamowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w odpowiedzi na IL-1 w późnym okresie ciąży (J Neurosci 2009, IF=7,178). Bardzo ciekawe obserwacje dostarczył również projekt oceniający wpływ stresu prenatalnego na kondycję i zachowanie zwierząt w życiu postnatalny: u samic, ale nie u potomstwa płci męskiej, prowadzi on do zmian w ośrodkowym układzie nerwowym wskazujących na fenotyp prołękowy (Physiology&Behavior 2014, IF=3,160).

Ponadto, Habilitantka jest współautorem dwóch rozdziałów w zagranicznych publikacjach książkowych oraz dwóch skryptów dla studentów. Łączna liczba cytowań według *ISI Web of Science* to 84, a według *Scopus* – 91. Indeks Hirscha według obu źródeł wynosi 5.

Dr Agnieszka Piastowska-Ciesielska za swoją działalność naukową była trzykrotnie wyróżniona Nagrodą Rektorską.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna dr Agnieszki Piastowskiej-Ciesielskiej zatytułowana „Angiotensyna II jako modulator ekspresji receptorów AT1 i AT2, proliferacji oraz migracji komórek prawidłowych i nowotworowych w procesach biologicznych o różnej etiologii” oparta jest na cyklu 5 prac z lat 2011-2013, z sumarycznym **IF 9,196**, w których Habilitantka jest pierwszym autorem.

Są to prace:

1. Piastowska-Ciesielska AW, Drobnik J, Zarzyńska J, Domińska K, Russell JA, Ochędalski T. Influence of myocardial infarction on changes in the expression of angiotensin type 1 receptor in the rat prostate 2011 *Folia Histochem Cytobiol.*49(3):497-503.
2. Piastowska-Ciesielska AW, Płuciennik E, Wójcik-Krowiranda K, Bieńkiewicz A, Bednarek A, Ochędalski T. Analysis of the expression of angiotensin II type 1 receptor and VEGF in endometrial adenocarcinoma with different clinicopathological characteristic 2012 *Tumour Biol. Jun;*33(3):767-74.
3. Piastowska-Ciesielska AW, Płuciennik E, Wójcik-Krowiranda K, Bieńkiewicz A, Nowakowska M, Pospiech K, Bednarek AK, Domińska K, Ochędalski T. Correlation between VEGFR-2 receptor kinase domain-containing receptor (KDR) mRNA and angiotensin II receptor type 1 (AT1-R) mRNA in endometrial cancer 2013 *Cytokine. Feb;*61(2):639-44.
4. Piastowska-Ciesielska AW, Dominska K, Nowakowska M, Gajewska M, Gajos-Michniewicz A, Ochedalski T. Angiotensin modulates human mammary epithelial cell motility 2013 *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. Feb* 6.
5. Piastowska-Ciesielska AW, Kozłowski M, Wagner W, Domińska K, Ochędalski T, Effect of an angiotensin II type 1 receptor blocker on caveolin-1 expression in prostate cancer cells 2013 *Arch. Med. Sci. Aug* 30;9(4):739-44.

Wszyscy współautorzy prac złożyli stosowne oświadczenia określające swój wkład merytoryczny w ww. prace. Udział procentowy dr Agnieszki Piastowskiej-Ciesielskiej w każdej z prac oceniany był na 80%.

Prace Habilitantki koncentrują się na ocenie zmiany ekspresji receptorów angiotensynowych AT1 i AT2 oraz roli angiotensyny II uznanych jako czynniki wpływających na proliferację oraz migrację komórek prawidłowych i nowotworowych. W badaniach prezentuje bogaty warsztat badawczy z wykorzystaniem modelu zwierzęcego (*in vivo*), stabilnych linii komórkowych prawidłowych i nowotworowych (*in vitro*) oraz analizuje zmiany w tkankach nowotworowych pochodzących od pacjentów.

W pracy *Influence of myocardial infarction on changes in the expression of angiotensin type 1 receptor in the rat prostate* (Folia Histochem Cytobiol., 2011) skoncentrowała się nad oceną zmiany ekspresji receptorów angiotensynowych w gruczole krokowym, które towarzyszą stanowi rozległego, długotrwałego niedokrwienia mięśnia sercowego. Wyniki eksperymentu potwierdziły, że jednym z ogólnoustrojowych skutków długotrwałego niedokrwienia mięśnia sercowego jest zmiana równowagi pomiędzy receptorami AT1 i AT2 w gruczole krokowym.

W kolejnych badaniach Habilitantka analizowała zmianę w ekspresji receptorów angiotensynowych w raku błony śluzowej trzonu macicy w zależności od stopnia zróżnicowania i zaawansowania choroby oraz poszukiwała potencjalnego powiązania pomiędzy zmianą ekspresji receptorów AT1 i AT2 a ekspresją czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), jego receptora oraz receptora estrogenowego (ER α). W sumie w eksperymencie przebadala materiał od 136 chorych oraz 28 zdrowych kobiet. Jak podkreśla Kandydatka, jako pierwsza udokumentowałam korelację pomiędzy receptorami angiotensynowymi, VEGF i ER α a stopniem zaawansowania choroby zgodnie z wytycznymi FIGO oraz stopniem zróżnicowania raka błony śluzowej trzonu macicy. Uzyskane wyniki, opublikowane w 2012 w Tumor Biol., skłoniły Habilitantkę do poszukiwania zależności pomiędzy ekspresją receptora AT1 a ekspresją receptora VEGFR-2/Flt-1/KDR (KDR) oraz ekspresją VEGF. Ponadto, poszukiwała odpowiedzi na pytanie czy istnieje powiązanie pomiędzy ekspresją receptora AT1, KDR i VEGF a prezentacją kliniczną. Uzyskane wyniki potwierdziły hipotezę wskazującą, że angiotensyna poprzez receptor AT1 moduluje ekspresję KDR i w ten sposób wpływa na poziom lokalnego VEGF. Ponadto udokumentowały znaczącą rolę KDR i receptora AT1 w procesie transformacji nowotworowej błony śluzowej macicy i wskazały na skuteczną parakrynną pętlę oddziaływania angiotensyny II poprzez

receptor AT1 na KDR i VEGF na komórki nowotworowe (Cytokine, 2013). W kolejnych eksperymentach *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich linii komórkowych, Habilitantka potwierdziła z kolei, że angiotensyna II jest zaangażowana w proces przebudowy gruczołu mlekowego oraz w ekspresję kaweoliny-1 w komórkach raka prostaty. Na podkreślenie zasługuje fakt, że oba eksperymenty dostarczyły zupełnie unikatowych wyników prowadzących do praktycznych wniosków, które zostały opublikowane w 2012 i 2013 roku w *Arch. Med. Sci* i *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.

Ocena działalności dydaktycznej, eksperckiej, organizacyjnej

Dr Agnieszka Piastowska-Ciesielska od 2006 roku prowadzi zajęcia dla studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jest zaangażowana w prowadzenie zajęć z przedmiotu „Podstawy hodowli komórkowych”, „Metodyka badań *in vivo*”, „Fizjologia porównawcza” oraz „Modele zwierzęce w medycynie i farmacji”. Ma osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki. Jest autorem ponad 20 artykułów przeznaczonych dla lekarzy weterynarii dotyczących żywienia zwierząt domowych oraz współautorem materiałów dydaktycznych dla studentów kierunku Biotechnologia: Specjalność Biotechnologia Medyczna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk weterynaryjnych była promotorem trzech prac magisterskich oraz ośmiu prac licencjackich. Pełniła funkcję opiekuna naukowego w przewodzie doktorskim realizowanym w Zakładzie Endokrynologii Porównawczej, Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytetu Medycznego w Łódź.

Na podkreślenie zasługuje fakt udziału Habilitantki w sześciu projektach badawczych i doświadczenie w kierowaniu dwóch z nich. Doświadczenie to zostało zauważone przez zespół Narodowego Centrum Nauki, przez który została zaproszona do recenzowania prac w konkursie Sonata. Ponadto Kandydatka pełniła funkcję recenzenta w sześciu czasopismach z listy Filadelfijskiej: *Tumor Biology*, *Archives of Medical Science*, *Cancer Biomarkers*, *Cancer Investigation*, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *BioFactors*.

Habilitantka jest zaangażowana w działalność organizacyjną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od dwóch lat bierze udział w pracach Wydziałowego Zespołu Zapewnienia Jakości Kształcenia na Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego. Aktualnie wchodzi w skład Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego. Jest odpowiedzialna za realizację projektu tworzenia nowego kierunku studiów Biotechnologia

Medyczna. W latach 2007-2010 uczestniczyła również w pracach Komisji Biologii Zwierząt Doświadczalnych Polskiej Akademii Nauk. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, *European Society for Laboratory Animal Veterinarians*, Polskiego Towarzystwa Wiedzy o Zwierzętach Laboratoryjnych, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych oraz Kaszubsko-Pomorskiej Izby Lekarsko-Weterynaryjnej.

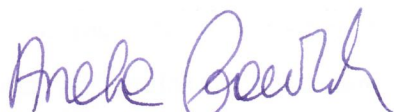
Podsumowanie oceny dorobku

Podsumowując cykl prac składających się na główne osiągnięcie naukowe pt „Angiotensyna II jako modulator ekspresji receptorów AT1 i AT2, proliferacji oraz migracji komórek prawidłowych i nowotworowych w procesach biologicznych o różnej etiologii”, stwierdzam, że przedstawione w nich wyniki mają niepodważalną wartość naukową. Habilitantka prezentuje bardzo rzetelny warsztat badawczy – posługuje się nowoczesnymi metodami badawczymi zapewniającymi wysoką jakość i wiarygodność uzyskanych wyników. Zaprezentowany dorobek naukowy stawia dr Agnieszkę Piastowską-Ciesielską pośród wybitnych pracowników naukowych młodego pokolenia.

Duża wiedza, wnikliwość naukowa i umiejętność działania w zespołach badawczych, pozwoliły Habilitantce na prawidłowe zaplanowanie i przeprowadzenie eksperymentów badawczych. Zarówno naukowa, jak i zawodowa działalność Kandydatki może być przykładem uporządkowanego postępu i osiągnięcia ambitnych celów.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że zarówno dorobek jak i rozprawa spełniają wymogi określone w art. 16 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r (Dz. U. nr 196 poz. 1165). Pozwala mi to wystąpić z wnioskiem do Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr Agnieszki Piastowskiej-Ciesielskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Dr hab. n. med. Aneta Gawlik

Katowice, 23/05/2014