

Dr hab. n. med. Izabela Zawlik, Prof. UR
Kierownik Zakładu Genetyki
Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych
Kierownik Laboratorium Biologii Molekularnej
Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych
Uniwersytet Rzeszowski
Ul. Warzywna 1A, 35-310 Rzeszów
e-mail: izazawlik@yahoo.com

Rzeszów, 31.10.2019

Ocena osiągnięcia naukowego, istotnej aktywności naukowej oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej Pani dr n. med. Agaty Sakowicz w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Ocenę dorobku dr n. med. Agaty Sakowicz sporządziłam na podstawie przekazanej dokumentacji zawierającej: (1) wniosek Habilitantki o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, (2) kopię dyplomu nadania stopnia doktora nauk medycznych, (3) autoreferat, (4) wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki, (5) kopie prac stanowiących osiągnięcie naukowe (cykl czterech publikacji) jako przedmiot postępowania habilitacyjnego wraz z oświadczeniami współautorów publikacji naukowych określających ich indywidualny wkład w każdą pracę, (6) analizę bibliometryczną. Dokumentację otrzymałam w dniu 8 października 2019 roku.

1. Dane biograficzno-zawodowe

Dr n. med. Agata Sakowicz jest absolwentką Uniwersytetu Łódzkiego. W 2001 roku uzyskała tytuł magistra biologii w zakresie mikrobiologii na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi. W 2001 roku Habilitantka uzyskała tytuł diagnosty laboratoryjnego i prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego. W latach 2001-2005 pracowała w Laboratorium diagnostycznym Szpitala Zakonu Bonifratrów św. Jana Bożego w Łodzi. W październiku 2005 roku została doktorantką Dziennego Studium Doktoranckiego na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. W 2010 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Rola wybranych genetycznych czynników ryzyka w chorobach naczyń wieńcowych u pacjentów przed 45 rokiem życia”. W 2010 roku dr n. med. Agata Sakowicz uzyskała tytuł specjalisty z laboratoryjnej diagnostyki medycznej, a w 2015 tytuł specjalisty z laboratoryjnej genetyki medycznej. Od października 2009 roku do chwili obecnej dr n. med. Agata Sakowicz jest

zatrudniona w Zakładzie Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Habilitantka pogłębiała swoją wiedzę i umiejętności uczestnicząc w wielu specjalistycznych krajowych stażach i kursach. W latach 2012-2013 była uczestnikiem studiów podyplomowych „Zarządzanie projektem naukowym i komercjalizacja wyników badań”. Ponadto jest członkiem kilku krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych oraz pełni funkcję recenzenta w Narodowym Centrum Badań i Rozwoju.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe Pani doktor Agata Sakowicz przedstawiła cykl 4 powiązanych tematycznie prac, w tym 3 oryginalnych i 1 przeglądowej pt.: „NEMO, kluczowy aktywator czynnika transkrypcyjnego NFκB, i jego związek z molekularnym mechanizmem zjawiska preeklampsji” o łącznym IF wynoszącym 15,817 (150 pkt MNiSW), które zostały opublikowane w latach 2016-2019. W trzech pracach oryginalnych stanowiących podstawę habilitacji dr n. med. Agata Sakowicz jest pierwszym i równocześnie korespondencyjnym autorem, a w pracy przeglądowej jest jedynym i korespondencyjnym autorem. Habilitantka przedstawiła oświadczenia współautorów, które wskazują na znaczący Jej udział (70% w trzech pracach oryginalnych, 100% w pracy przeglądowej) w ich przygotowanie i tworzenie koncepcji pracy. Świadczy to o tym, że wkład Habilitantki w prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe jest wiodący. Publikacje będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego były poddane szczegółowej ocenie recenzentów renomowanych czasopism, których zespoły redakcyjne zapewniają oryginalność oraz wysoki poziom naukowy publikowanych wyników.

Celem prac wchodzących w zakres osiągnięcia naukowego było sprawdzenie czy wytypowany na podstawie analizy bioinformatycznej gen *NEMO* (ang. *NFκB Essential Modulator*) zlokalizowany na chromosomie X może być zaangażowany w patomechanizm zjawiska stanu przedrzucawkowego.

Pierwsza praca z zakresu osiągnięcia naukowego (Sakowicz i wsp., Finding NEMO in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):538.e1-538.e7) dotyczyła określenia zależności pomiędzy ekspresją genu *NEMO* a wystąpieniem preeklampsji. Badanie ekspresji genu *NEMO* zostało przeprowadzone u 91 kobiet (43 pacjentki ze zdiagnozowanym stanem przedrzucawkowym i 48 pacjentek, których ciąża przebiegała bez komplikacji jako grupa kontrolna). Autorka wykazała istotnie statystycznie wyższą ekspresję całkowitą genu *NEMO* we krwi kobiet, których ciąża przebiegała z preeklampsją. W przypadku dzieci urodzonych z ciąży powikłanej preeklampsją jedynie ekspresja genu *NEMO* z promotora 1A okazała się istotnie statystycznie wyższa w stosunku do dzieci z grupy kontrolnej. Habilitantka na podstawie uzyskanych wyników wskazuje, że aktywacja czynnika NFκB we krwi kobiet i ich

dzieci, których ciąża jest powikłana stanem przedrzucawkowym, może zachodzić na drodze klasycznej. W pracy tej wykazano również, że ekspresja genu *NEMO* niezależnie od regionu promotorowego była istotnie statystycznie niższa w łożyskach pochodzących od kobiet których ciąża przebiegała z preeklampsją. W podsumowaniu Habilitantka wskazuje, że brak statystycznie istotnych różnic w ekspresji genu *NEMO* pomiędzy wczesną postacią preeklampsji a kontrolą sugeruje, iż późna i wczesna postać preeklampsji może mieć odmienne podłoże molekularne.

W drugiej publikacji wchodzącej w zakres osiągnięcia naukowego (Sakowicz i wsp., Double hit of *NEMO* gene in preeclampsia. PLoS One. 2017,27;12(6):e0180065) Habilitantka kontynuuje badania nad ekspresją genu *NEMO* na liczniejszej grupie pacjentek (72 pacjentki z rozpoznany stanem przedrzucawkowym i 79 kontrole). Wyniki analiz całkowitej ekspresji genu *NEMO* i jego poszczególnych transkryptów w grupie 151 pacjentek potwierdziły obserwacje uzyskane w poprzedniej pracy. Ponadto wykazano, że ekspresja poszczególnych transkryptów genu *NEMO* była znacząco statystycznie wyższa we krwi pępowinowej dzieci urodzonych z ciąży powikłanej preeklampsją niż w populacji kontrolnej. W pracy tej przeprowadzono również analizę sekwencjonowania części egzomowych genu *NEMO* u kobiet ze zdiagnozowanym stanem przedrzucawkowym. Sekwencję uzyskanych odczytów Habilitantka porównywała z sekwencją dostępną w bazach danych ENSEMBL GRCh38.p5 i Human Genome Browser GRCh38/hg38. Wyniki sekwencjonowania pozwoliły Autorce na wyodrębnienie dwóch wariantów nukleotydowych zlokalizowanych w regionie 3'UTR genu *NEMO*. W kolejnym etapie obecność obu wariantów: IKBKG:c.*368C>A i IKBKG:c.*402C>T była sprawdzana w materiale pochodzącym od dzieci urodzonych z ciąży powikłanej preeklampsją oraz od matek i ich dzieci z grupy kontrolnej. W podsumowaniu uzyskanych wyników Habilitantka wskazuje, że jednocześnie homozygotyczne nosicielstwo wariantu IKBKG:c.*402C>T przez matkę (homozygota TT) i jej córkę (homozygota TT) lub jej syna (hemizygota T) może być związane z wyższą predyspozycją do wystąpienia zjawiska preeklampsji. W pracy tej zastosowano również analizy bioinformatyczne *in silico* dotyczące wyjaśnienia mechanizmu działania wytypowanego w ramach pracy doświadczalnej wariantu IKBKG:c.*402C>T. Habilitantka podsumowując wyniki wskazuje, że wykryty wariant nukleotydowy ma tylko swoje przełożenie na ekspresję genu *NEMO* w komórkach krwi natomiast nie wywiera istotnego znaczenia na regulację ekspresji genu *NEMO* w komórkach łożyska, co może sugerować, że preeklampsja ma podłoże wielogenowe a wariant IKBKG:c.*402C>T może w pewien sposób modulować predyspozycje do wystąpienia preeklampsji.

Celem trzeciej pracy wchodzącej w zakres osiągnięcia naukowego (Sakowicz i wsp., Placental Expression of NEMO Protein in Normal Pregnancy and Preeclampsia. Disease Markers. 2019,2;2019:8418379) było sprawdzenie czy spadek ekspresji genu *NEMO* w łożyskach pochodzących z ciąż powikłanych preeklampsją ma faktycznie swoje odzwierciedlenie w stężeniu białka NEMO. Analizie zostało poddanych 185 łożysk (97 pochodzących z ciąż powikłanych preeklampsją i 88 kontrolnych). Wykazano, że stężenie białka NEMO (całkowita frakcja łożyskowa) jest istotnie obniżone w łożyskach kobiet których ciąża przebiegała z preeklampsją. Dodatkowo w pracy tej wykazano, że frakcja cytoplazmatyczna pochodząca z łożysk nie różni się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną pod względem stężenia białka NEMO, natomiast istotne różnice w stężeniach białka NEMO zostały odnotowane we frakcji jądrowej. Uzyskane wyniki na poziomie białkowym były spójne z wynikami uzyskanymi na poziomie mRNA prezentowanymi w poprzednich pracach w odniesieniu do postaci późnej i wczesnej preeklampsji. Zarówno frakcja całkowita oraz jądrowa były znacząco obniżone w przypadku łożysk pochodzących z ciąż powikłanych późną postacią preeklampsji. Podsumowując uzyskane wyniki Habilitantka wskazuje, że nasilona aktywacja czynnika NFκB w łożyskach kobiet których ciąża przebiega z preeklampsją najprawdopodobniej odbywa się na innej ścieżce niż klasyczna ponieważ stężenie białka NEMO w grupie badanej i kontrolnej nie różniło się znacząco w przestrzeni cytoplazmatycznej. Natomiast obniżenie białka NEMO z kompartmentu jądrowym wyekstrahowanym z łożysk pochodzących z ciąż powikłanych preeklampsją wskazuje iż białko NEMO odgrywa znaczącą funkcję w prawidłowym funkcjonowaniu łożyska, przy czym funkcja ta nie jest jedynie związana z aktywacją czynnika NFκB.

W czwartej publikacji wchodzącej w zakres osiągnięcia naukowego (Sakowicz A. The role of NFκB in the three stages of pregnancy - implantation, maintenance, and labour: a review article. BJOG. 2018;125(11):1379-1387) Habilitantka dokonała szczegółowego przeglądu literatury na temat roli NFκB w regulacji procesów związanych z ciążą.

Przeprowadzone przez dr Agatę Sakowicz badania przedstawione w osiągnięciu naukowym stanowią dobrze wyselekcjonowaną z dorobku naukowego całość, która wnosi nowe elementy w wyjaśnienie roli genu *NEMO* w patomechanizm rozwoju preeklampsji. Habilitantka w swoich badaniach jako pierwsza na świecie wykazała istnienie zależności pomiędzy *NEMO* a zjawiskiem wystąpienia preeklampsji. Badania prowadzone przez Habilitantkę są istotne również w zrozumieniu sposobu dziedziczenia preeklampsji oraz mogą być pomocne do opracowywania w przyszłości nowych leków i standardów terapeutycznych.

W mojej opinii wskazane osiągnięcie naukowe stanowi znaczący wkład dr n. med. Agaty Sakowicz w rozwój nauk medycznych. Habilitantka w prowadzonych badaniach cechuje się dużą samodzielnością, kreatywnością i konsekwencją w podjętej tematyce badawczej. Przedstawione publikacje wskazują na dojrzałość naukową Habilitantki przejawiającą się w umiejętności planowania i organizacji badań naukowych, doskonałym przygotowaniu teoretycznym oraz bardzo dobrym opanowaniu technik badań eksperymentalnych.

3. Ocena istotnej aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr n. med. Agaty Sakowicz zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym spełnia wymogi stawiane w postępowaniu habilitacyjnym. Osiągnięcia naukowe dr Agaty Sakowicz w przedstawionej ocenie bibliometrycznej bezsprzecznie uzasadniają ubieganie się Habilitantki o tytuł doktora habilitowanego. Dr n. med. Agata Sakowicz, poza 4 pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe jest współautorem 21 prac oryginalnych i 3 prac poglądowych o łącznej punktacji IF: 49,086 i MNiSW: 514 pkt, z których w 6 jest pierwszym autorem, w 8 drugim autorem a w 1 ostatnim autorem. Dla prac oryginalnych w których Habilitantka jest pierwszym autorem, poza pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe, współczynnik IF wynosi 5,624, a punktacja MNiSW wynosi 88 pkt. Liczba cytowań w marcu 2019 roku według ISI Web of Science i Scopus wynosiła odpowiednio: 235 i 247, a indeks Hirscha wynosił 7. Dr Agata Sakowicz jest również autorką dwóch skryptów. Wyniki badań dr Agaty Sakowicz były prezentowane na konferencjach naukowych o zasięgu krajowym (12) i zagranicznym (4). Dr n. med. Agata Sakowicz realizowała do tej pory 5 projektów naukowych: 1 finansowany ze środków własnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 4 finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki. W trzech projektach pełniła rolę kierownika projektu, a w dwóch rolę wykonawcy.

Do głównych tematów badawczych Habilitantki przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych należą badania dotyczące genetycznego podłoża wystąpienia zawału mięśnia sercowego u pacjentów przed 45 rokiem życia w populacji polskiej. Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej stanowiły podstawę trzech publikacji, które ukazały się w latach 2010-2013 (po obronie doktoratu). W pracach tych dr n. med. Agata Sakowicz wykazała związek pomiędzy nosicielstwem zmienności polimorficznych zlokalizowanych w genach związanych z rozwojem blaszki miażdżycowej oraz procesami krzepnięcia i fibrylizacji a wystąpieniem zawału mięśnia sercowego w populacji polskiej.

Po uzyskaniu stopnia doktora zainteresowania badawcze Habilitantki dotyczyły oceny użyteczności markerów biochemicznych, genetycznych a także Reynolds Risk Score w ocenie ryzyka chorób układu krążenia. Uzyskane wyniki z powyższej tematyki badawczej zostały

opublikowane w latach 2013-2017 w 13 pracach oryginalnych. Opublikowane prace dotyczyły: oceny diagnostycznej i rokowniczej rozpuszczalnej formy białka ST2 jako nowego markera niewydolności mięśnia sercowego oraz stenozы aortalnej; określenia związku 6 zmienności polimorficznych oraz 9 biomarkerów biochemicznych o dotąd nieustalonej wartości diagnostycznej z niewydolnością mięśnia sercowego o różnej etiologii; ustalania wartości diagnostycznej markerów genetycznych oraz Reynolds Risk Score w ocenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia lub rozwoju choroby wieńcowej związanej z rozwojem blaszki miażdżycowej oraz strategii farmakologicznych.

Zainteresowania badawcze Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora dotyczyły również określenia związku czynników angiogennych, genetycznych oraz krążących komórek śródbłónka we krwi pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną. Celem tych badań było określenie liczby krążących komórek śródbłónka oraz stężenia wybranych czynników angiogennych a także określenie ich związku z obecnością mutacji somatycznej genu kinazy tyrozynowej JAK2 (mutacja V617F) u pacjentów z rozpoznaną czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną. Uzyskane wyniki z tej tematyki badawczej zostały opublikowane w 2010 roku w 2 pracach oryginalnych. Kolejne zainteresowania Habilitantki dotyczyły badań genetycznych, proteomicznych i lipidowych w ciąży wysokiego ryzyka. Uzyskane wyniki z powyższej tematyki badawczej zostały opublikowane w latach 2017-2018 w 4 pracach oryginalnych.

Za działalność naukową Habilitantka została uhonorowana 4 nagrodami m.in. Nagrodą Rektora I stopnia za 2016 rok za cykl publikacji pt.: „Leczenie hipolipemizujące u pacjentów w grupach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka”, Nagrodą Towarzystwa Internistów Polskich I stopnia za 2014 rok za pracę pt.: „Pojedynczy pomiar stężenia białka sST2 prognozuje niekorzystne zdarzenia sercowe w rocznej obserwacji u chorych z przewlekłą niewydolnością serca”.

Podsumowując tę część oceny dorobku Kandydatki należy podkreślić, że Jej osiągnięcia naukowe są ważne na poziomie międzynarodowym. Zróżnicowanie tematyczne przedstawionych publikacji dowodzi wszechstronności naukowej dr Agaty Sakowicz. Uwzględniając zróżnicowanie tematyczne oraz wysoki poziom naukowy tych publikacji uważam, że dorobek naukowy zasługuje na bardzo wysoką ocenę.

4. Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej i popularyzującej naukę

Dr n. med. Agata Sakowicz od 2007 roku do chwili obecnej prowadzi zajęcia dla studentów kierunku biotechnologia medyczna na Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia

Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Była również zaangażowana w przygotowanie materiałów dydaktycznych dla studentów kierunku biotechnologii medycznej - dwóch skryptów pt.: „Biologia Komórki” i „Wprowadzenie do biotechnologii”. W latach 2013-2018 była promotorem 14 prac licencjackich, a w latach 2016-2017 promotorem 5 prac magisterskich. Obecnie jest kierownikiem specjalizacji dwóch diagnostów laboratoryjnych, którzy są w trakcie specjalizacji z laboratoryjnej genetyki medycznej. Habilitantka jest również promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim pt.: „Molekularny mechanizm preeklampsji – Rola chromograniny A”.

Dr n. med. Agata Sakowicz w latach 2010-2018 była recenzentem 20 prac magisterskich i licencjackich, a w latach 2015-2017 była opiekunem studentów I i II roku studiów stacjonarnych II stopnia kierunku biotechnologia. Jest również recenzentem publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych. Ponadto, Habilitantka jest aktywnym członkiem: Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Stowarzyszenia International Project Management Association Polska. Habilitantka wygłosiła również dwa referaty na konferencjach o zasięgu międzynarodowym i krajowym. Biorąc pod uwagę przedstawioną powyżej aktywność Habilitantki uważam, że Jej działalność dydaktyczno-organizacyjna zasługuje na wysoką ocenę.

5. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy, osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego oraz działalność dydaktyczno-organizacyjna dr n. med. Agaty Sakowicz są znaczące i uzasadniają wniosek o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego. Osiągnięcie naukowe jest opracowaniem oryginalnym, wnoszącym istotny wkład w rozwój dyscypliny, w której specjalizuje się Habilitantka. Cały dorobek naukowy dr n. med. Agaty Sakowicz odpowiada wymogom stawianym kandydatom ubiegającym się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr n. med. Agaty Sakowicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Dr hab. n. med. Izabela Zawlik, prof. UR