



50-lecie
Uniwersytetu
Gdańskiego

Wydział Biologii
Uniwersytetu Gdańskiego

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej
Wydział Biologii
Uniwersytet Gdański

Gdańsk, 18 grudnia 2020 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz opinia o pozostałym dorobku

**Pani dr Sylwii Bartoszewskiej w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu
(dyscyplina: nauki farmaceutyczne)**

Wykształcenie i praca zawodowa

Pani dr Sylwia Bartoszevska uzyskała dyplom magistra chemii w październiku 2001 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Stopień doktora nauk medycznych otrzymała w kwietniu 2016 r. na podstawie rozprawy pt. *Rola micro-RNA w mechanizmach komórkowej odpowiedzi na wybrane czynniki stresu metabolicznego*. Promotorem rozprawy był pan prof. dr hab. Leszek Kalinowski, a przewód był przeprowadzony w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Z tą uczelnią pani dr Bartoszevska jest związana od 2012 r., kiedy to wróciła z trzyletniego pobytu w University of Alabama at Birmingham w USA. Zatrudniona została na Wydziale Farmaceutycznym w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej, najpierw na stanowisku asystenta (lata 2012-2017), a od 2017 r. – na etacie adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego przez panią dr Sylwię Bartoszevską jest osiągnięcie, na które składa się cykl pięciu publikacji opatrzonych wspólnym tytułem: *Mechanizmy molekularne determinujące los komórki w odpowiedzi na stres retikulum endoplazmatycznego*. Są to cztery prace eksperymentalne oraz jedna praca przeglądowa i zostały opublikowane w latach 2017-2020 w czasopiśmie z listy Journal Citation Reports. Suma punktów IF zgodnych z rokiem publikacji wynosi 18,799; a punktów MNiSW – 335. Praca przeglądowa jest dwuautorska, a publikacje eksperymentalne są efektem pracy zespołu



złożonego z 5-13 osób. Pani dr Bartoszewska jest pierwszą autorką trzech publikacji, w tym w dwóch z nich jest też autorką korespondującą. W jednej z prac jest na drugim miejscu, a w kolejnej – na szóstym miejscu wśród autorów. Wszyscy współautorzy napisali oświadczenia odnośnie ich udziału w powstaniu publikacji. Habilitantka oszacowała swój wkład twórczy w tych pracach na 25-90%.

Osiągnięcie naukowe pani dr Bartoszewskiej dotyczy badań nad odpowiedzią komórki na stres retikulum endoplazmatycznego (ER). Organellum to w komórkach eukariotycznych pełni istotne funkcje w ich metabolizmie i utrzymaniu homeostazy, m.in. poprzez udział w syntezie i sekrecji białek błonowych i zewnątrzkomórkowych, lipidów i steroli, utrzymania odpowiedniego poziomu jonów wapnia i sygnalizacji z ich udziałem. Pod wpływem bardzo różnych czynników środowiska oraz anomalii komórkowych może dojść do stresu ER i nagromadzenia się w nim nieprawidłowo sfałdowanych białek, co jest sygnalizowane za pomocą trzech podstawowych szlaków odpowiedzi, zwanej z j. angielskiego unfolded protein response (UPR). Poprzez zmianę ekspresji genów i w związku z tym zwiększoną produkcję m.in. białek opiekuńczych, przy jednoczesnym wyłączeniu globalnej translacji, a także aktywację degradacji białek przez proteasomy i lizosomy UPR ma zapewnić ochronę komórki przed stresem. Jeśli jednak jest on zbyt intensywny, odpowiedź ta prowadzi do śmierci komórki. O ile główne szlaki przekazywania sygnału o stresie ER są dość dobrze zbadane, to mechanizmy decyzji o przeżyciu czy śmierci komórki pozostają niejasne, a ma to niezwykle istotne znaczenie poznawcze i praktyczne, ponieważ odpowiedź na stres związany z ER jest często rozregulowana w stanach patologicznych. Dodatkowo, niekompletna jest nasza wiedza na temat regulacji odpowiedzi na stres ER przez niekodujące RNA. Osiągnięcie naukowe pani dr Bartoszewskiej dotyczy tych właśnie aspektów i poniżej przedstawię najważniejsze odkrycia, zaczynając od trzech prac, w których Habilitantka miała decydujący udział w planowaniu eksperymentów, uzyskaniu i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptów. Jest w nich pierwszą lub pierwszą i korespondującą autorką.

W pracy w *The FASEB Journal* z 2019 r. (IF=5,39; MNiSW=140, 12 cytowań wg Web of Science w momencie sporządzania recenzji) pani dr Bartoszewska pokazała, że w wyniku wywołanego farmakologicznie stresu ER w komórkach nowotworowych (HeLa) i prawidłowych komórkach epitelialnych płuc (16HBE14o) przybywa miR-34c-5p. Analizy



bioinformatyczne wskazały, że jego celem może być transkrypt *XBP1*. W serii dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych eksperymentów Habilitantka udowodniła, że miR-34c-5p negatywnie reguluje ilość mRNA dla *XBP1s*, izoformy białka *XBP1* odpowiedzialnej za odpowiedź adaptacyjną na stres ER. Otrzymane rezultaty wskazują, że miR-34c-5p poprzez regulację poziomu *XBP1* kontroluje poziom ekspresji genów niezbędnych do przeżycia stresu, a więc może mieć decydujące znaczenie z wygaszaniem tej odpowiedzi lub kierowaniem komórki w stronę apoptozy. Te hipotezy pozostają nadal do zweryfikowania, ale fakt, że w komórkach nowotworowych często obserwuje się obniżoną ilość miR-34c-5p, co sprzyja progresji choroby, czyni ten poziom regulacji obiecującym obiektem terapii.

Praca w *Cellular and Molecular Biology Letters* (IF=1,291; MNiSW=15, 18 cytowań) z 2017 r. dotyczy regulacji ekspresji genu kodującego białko kanału chlorkowego, *CFTR*, podczas hipoksji. Różne czynniki wpływają na jego produkcję i poprawne fałdowanie w ER, a więc i utrzymanie homeostazy jonowej komórek. Jest to istotne szczególnie w układzie oddechowym, gdzie obserwuje się obniżony poziom i działanie w chorobach takich jak POCHP, astma, czy mukowiscydoza. Pani dr Bartoszewska doświadczalnie potwierdziła, że miR200-b, którego ilość wzrasta podczas hipoksji w komórkach nabłonkowych płuc (nowotworowych i prawidłowych), oddziałuje z mRNA *CFTR* i blokuje jego translację, stąd ilość tego białka spada w miarę wydłużania czasu niedotlenienia. Ciekawe spostrzeżenie dotyczy czynnika transkrypcyjnego HIF-1, który jest aktywowany podczas hipoksji. Habilitantka stwierdziła, że oprócz tego, że HIF-1 bezpośrednio hamuje transkrypcję *CFTR*, może - poprzez indukcję miR200-b - dodatkowo obniżać ilość transkryptu *CFTR*. Wyniki te są niezwykle ciekawe i nasuwa się pytanie, czy podczas hipoksji obniżenie ilości tak ważnego białka, jakim jest *CFTR*, jest efektem ubocznym (i niepożądanym przez organizm), czy ma to jakieś znaczenie adaptacyjne. Praca ta, choć niezwykle ciekawa, jest według mnie pośrednio związana z tematem osiągnięcia naukowego. Nie dotyczy bowiem bezpośrednio decyzji o losie komórki w warunkach stresu ER.

O tym, jakie są związki między hipoksją a stresem ER i indukcją UPR w tym organelum oraz w mitochondriach, traktuje dwuautorska praca przeglądowa opublikowana w *Cellular and Molecular Biology Letters* (IF=3,367; MNiSW=40, 7 cytowań) w 2020 r. Autorzy przywołują wyniki badań z ponad 300 prac, dowodząc, że choć szlaki sygnalizacyjne odpowiedzi na

hipoksję czy na stres ER są całkiem dobrze scharakteryzowane, ich wzajemne powiązania – już nie bardzo. Dodatkowo, wskazują na niedoskonałości stosowanych dotąd modeli do badań tych procesów.

Odkryciem prezentowanym w pracy w *Scientific Reports* z 2018 r. (IF=4,011; MNiSW=40, 8 cytowań) jest to, że inne niż miRNA rodzaje niekodujących RNAs, tzn. piRNAs, ulegają wzmożonej ekspresji podczas stresu ER w komórkach epithelialnych płuc. Zapobiega temu wygaszenie ekspresji genów kodujących białka PIWI, które odpowiadają za biogenezę i działanie piRNA. Obniżenie ilości PIWIL2/4 i piRNA z kolei osłabia apoptozę komórek poddanych działaniu farmakologicznych stresorów ER, co wskazuje na udział tych cząsteczek w decyzji o śmierci komórek. Pani dr Bartoszevska jest drugim w kolejności autorem tej pracy (na 11 autorów) i szacuje swój wkład na 30%, wskazując że obejmował on udział w projektowaniu i wykonaniu części eksperymentów, których wyniki są pokazane na 2 rycinach oraz napisaniu pierwszej wersji manuskryptu i kolejnych jego korektach.

Podobne zaangażowanie pani dr Bartoszevskiej dotyczy ostatniej pracy, tj. publikacji w *The FEBS Journal* z 2020 r. (IF=4,739; MNiSW=100, 5 cytowań). Szacuje Ona swój wkład na 25%, ale jest na szóstej pozycji na 13 autorów i dodatkowo trzech pierwszych miało równorzędny udział w pracy (czyli każdy co najmniej 25%). Sugeruje to raczej poboczny udział Habilitantki w powstaniu tej publikacji. Praca jest niezwykle ciekawa, bowiem identyfikuje 2 geny, których produkty biorą udział w decyzji o przeżyciu lub śmierci podczas stresu ER. Są to *GADD45A* i *RCAN1*, które kodują białka o działaniu odpowiednio proapoptotycznym lub chroniącym od śmierci. Wyniki są przekonujące, uzyskano je dla komórek nienowotworowych (16HBE14o), stosując trzy różne induktory UPR, analizę funkcjonalną wykonano w oparciu o interferencję RNA, a tendencje w ilości transkryptów obserwowano dodatkowo w trzech innych liniach komórkowych (w tym jednej nowotworowej).

Podsumowując, prace eksperymentalne składające się na osiągnięcie naukowe są na wysokim poziomie, zarówno koncepcyjnym jak i metodologicznym oraz prezentują oryginalne wyniki, wnoszące istotny wkład w poznanie mechanizmów regulujących odpowiedź na stres ER, szczególnie z udziałem niekodujących RNA. Odkrycia te mają potencjał do wykorzystania w projektowaniu leków na choroby, u podłoża których leży stres ER. Związek jednej z prac z tematem osiągnięcia mógłby być bardziej przekonująco przedstawiony w autoreferacie,



a indywidualny wkład Habilitantki w dwóch ostatnich pracach nie jest wiodący, ale daje się wydzielić, zatem według mnie osiągnięcie to spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 oraz w art. 219 ust. 2 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Opinia o pozostałym dorobku naukowym oraz dydaktycznym i organizacyjnym

Pozostały dorobek publikacyjny pani dr Sylwii Bartoszewskiej to 22 prace, z czego 8 powstało przed uzyskaniem stopnia doktora. Ich problematyka dotyczy głównie takich aspektów jak: badania mechanizmów molekularnych leżących u podłoża mukowiscydozy, poszukiwania roli niekodujących RNA w angiogenezie oraz w odpowiedzi na stres ER, a ostatnio – wykorzystania peptydów jako leków antybakteryjnych. Duża ich część powstała we współpracy z prof. Jamesem Collawn'em, rozpoczętej jeszcze podczas stażu przed doktoratem, a kontynuowanej do dziś. Habilitantka współpracuje też z badaczami z kraju (zespołem pana prof. Marka Dąbrowskiego z Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, pana dr hab. Michała Dąbrowskiego z IBD im. Nenckiego PAN w Warszawie, oraz zespołami z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego), czego efektem są wspólne publikacje. Prezentują one oryginalne wyniki i ważne odkrycia mające też znaczenie praktyczne. Większość to prace eksperymentalne, ale są też 3 prace przeglądowe. Opublikowane zostały w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym o IF średnio 3,8. Habilitantka jest pierwszym autorem tylko w dwóch pracach.

Parametry bibliometryczne całego dorobku publikacyjnego Habilitantki, według bazy Web of Science w momencie przygotowania dokumentacji, to łączny IF= 102,859; liczba punktów MNiSW=1478; liczba cytowań (bez autocytowań) - ponad 400; Indeks Hirscha=11. Parametry te świadczą o wysokim poziomie działalności naukowej. Trzeba podkreślić, że działalność ta jest realizowana w ramach współprac, w wieloosobowych zespołach i dzięki grantom, w których realizacji pani dr Bartoszewska uczestniczyła lub uczestniczy jako główny wykonawca (dwa projekty OPUS w latach 2012-16 i 2016-20 i jeden STRATEGMED rozpoczęty w 2017 r.) lub wykonawca (2 projekty OPUS rozpoczęte w 2017 r. i jeden SONATA Bis – od 2016 r.). Niestety Habilitantka nie kierowała do tej pory swoim projektem.

Dorobek publikacyjny uzupełnia 10 doniesień konferencyjnych. Habilitantka była też



dwukrotnie zaproszona do wygłoszenia seminariów naukowych na temat niekodujących RNA w Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Działalność naukowa pani dr Bartoszewskiej była wielokrotnie honorowana nagrodami zespołowymi J.M. Rektora GUMed (w sumie 7 nagród w latach 2015-2019).

Pani dr Bartoszevska odbyła długoterminowy (2008-2011) staż przed doktoratem, w Department of Cell Biology, University of Alabama at Birmingham w USA pod kierunkiem pana prof. J. Collawn'a, najpierw na stanowisku technicznym, a po roku - badacza. Tematykę badań z tamtego okresu kontynuuje do dziś. Podczas pobytu w USA współpracowała z firmą Discovery Biomed w opracowaniu leków na mukowiscydozę, tak więc ma doświadczenie we współpracy z otoczeniem gospodarczym.

Habilitantka jest rozpoznawalna w międzynarodowym środowisku naukowym, o czym świadczy fakt, że jest zapraszana do recenzowania prac naukowych. Wykonała do tej pory 10 recenzji, m.in. dla *Cancers* (IF=6,19), *International Journal of Molecular Sciences* (IF=4,18), *BMC Cellular and Molecular Biology Letters* (IF=3,36), *Journal of Herbal Medicine* (IF=1,54).

Podsumowując, uważam, że dorobek naukowy pani dr Bartoszewskiej jest bogaty – zarówno jeśli chodzi o stronę merytoryczną jak i wskaźniki bibliometryczne. Bierze Ona udział w realizacji ciekawych, ważnych z naukowego i praktycznego punktu widzenia badań, a ich rezultaty są publikowane w bardzo dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Szkoda jednak, że dokonania te są mało samodzielne. Pani dr Bartoszevska sama nie aplikuje o granty i nie ma swojej tematyki badawczej, stąd w większości prac nie jest wiodącym autorem. Warto jednak podkreślić, że tematyka Jej badań się poszerza, co też jest związane z cenną umiejętnością współpracy z innymi badaczami, w tym – naukowcami z ośrodków zagranicznych.

Pani dr Bartoszevska od początku pracy w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym prowadzi ćwiczenia z chemii ogólnej i nieorganicznej dla studentów kierunku farmacja oraz analityka medyczna. Od 2019 r. prowadzi również wykład „Wybrane aspekty chemii nieorganicznej w farmacji”. Od 2018 r. kieruje przedmiotem „Inorganic chemistry” dla studentów farmacji. Dwie prace magisterskie były realizowane pod Jej opieką. Należy dodać, że doświadczenie dydaktyczne pani dr Bartoszevska zdobyła jeszcze przed rozpoczęciem pracy naukowej, gdy przez 9 lat pracowała jako nauczyciel chemii w Zespole Szkół Ponadgimnazjalnych w Oławie.



50-lecie
Uniwersytetu
Gdańskiego

Wydział Biologii
Uniwersytetu Gdańskiego

W załączonej przez Habilitantkę dokumentacji nie znalazłam informacji o działalności popularyzującej naukę. W rodzimej Katedrze pani dr Bartoszevska odpowiada za obsługę planowania i rozliczania godzin dydaktycznych pracowników. Od 2019 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku pani dr Sylwii Bartoszevskiej, uważam, że Habilitantka spełnia wymogi stawiane do stopnia naukowego doktora habilitowanego w określone w art. 219 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie pani dr Sylwii Bartoszevskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu, w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Anne Hermen-Antosiewicz