

Gdańsk, 2023-11-30

OCENA

osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego dr Agnieszki Gęgotek, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Zastosowanie badań proteomicznych do oceny działania związków naturalnych na metabolizm komórek skóry ekspozowanych na promieniowanie UV w modelach dwu- i trójwymiarowej hodowli *in vitro*”

I. Rozwój zawodowy i naukowy

Doktor Agnieszka Gęgotek ukończyła studia wyższe na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku uzyskując tytuł magistra biologii w 2012 roku. W 2018 roku, Habilitantka po przedstawieniu rozprawy pod tytułem: „*Effect of rutin on metabolic changes in skin cells exposed to UVA and UVB radiation*”, złożeniu wymaganych egzaminów oraz publicznej obronie tej pracy, uzyskała na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, stopień doktora nauk farmaceutycznych. Promotorem rozprawy doktorskiej była prof. dr hab. Elżbieta Skrzydlewska. Od 2012 roku dr Gęgotek pracuje w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku najpierw jako asystent a od 2019 na stanowisku adiunkta.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

W skład ocenianego osiągnięcia naukowego dotyczącego badań nad oceną działania związków naturalnych na metabolizm komórek skóry eksponowanych na promieniowanie UV, wchodzi cykl dwunastu tematycznie powiązanych publikacji, które ukazały się w latach 2019-2023, o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 71,8$ (1410 punkt. MEiN). W jedenastu publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia dr Agnieszka Gęgotek jest pierwszym autorem a w jednej pracy drugim autorem. Dodatkowo w dziesięciu publikacjach z cyklu jest autorem korespondencyjnym. Wszystkie artykuły ukazały się w renomowanych czasopismach z listy *Journal Citation Reports (JCR)*, takich jak: *Chemistry and Physics of Lipids, Nutrients, International Journal of Molecular Sciences, Archives of Dermatological Research, Antioxidants, Cells, Oxidative Medicine and Cellular Longevity* oraz *Redox Biology*. Taki dobór specjalistycznych czasopism, w których zostały opublikowane wyniki badań, świadczy o istotnej wartości poznawczej prezentowanych rezultatów, dobrze dobranej tematyce oraz uznanym warsztacie badawczym. Osiem z wymienionych prac ma charakter eksperymentalny a 4 to prace przeglądowe. Z załączonych opisów osiągnięć publikacyjnych jak również oświadczeń współautorów wyraźny jest bardzo kluczowy wkład pracy i zaangażowanie Habilitantki w ich powstawanie, poprzez opracowanie koncepcji badań, wykonanie oznaczeń, opracowanie, interpretację i dyskusję wyników, przygotowanie manuskryptów publikacji oraz prowadzenia korespondencji z redakcją, żeby wymienić tylko część z najważniejszych czynności twórczych. Prace składające się na osiągnięcie naukowe jako podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, stanowią spójne i niezaprzeczalne osiągnięcie naukowe. Dr Agnieszka Gęgotek w swoich badaniach podjęła się, z powodzeniem, za pomocą różnorodnych narzędzi analitycznych, w tym analiz proteomicznych, ustalenia mechanizmu działania związków naturalnych na metabolizm komórek skóry pod wpływem promieniowania UV na przykładzie modeli badawczych dwu- i trójwymiarowej hodowli *in vitro*. Osiągnięcie tego celu badawczego możliwe było poprzez: zbadanie i określenie zmian w strukturze i funkcjonalności białek komórek skóry (keratynocytów i fibroblastów) pod wpływem

promieniowania UVA/B [H2, H3]; porównanie zmian w proteomie fibroblastów skóry poddanych ekspozycji na promieniowanie UVA/B w modelu dwu- i trój-wymiarowym hodowli in vitro [H7]; porównanie wpływu zmian w profilu lipidomicznym na profil proteomiczny keratynocytów i fibroblastów skóry poddanych ekspozycji na promieniowanie UVA/B i działanie naturalnych związków cytoprotekcyjnych (rutyny, kwasu askorbowego, CBD) w hodowli 2D i 3D [H2, H3, H5, H6, H8, H9, H10]; określenie wpływu wybranych związków naturalnych (rutyny, kwasu askorbowego, CBD) na poziom modyfikacji białek przez produkty metabolizmu lipidów powstałe w wyniku ekspozycji komórek skóry na promieniowanie UVA/B [H2, H3]. W czterech publikacjach przeglądowych [H1, H4, H11, H12] Habilitantka dokonała analizy uzyskanych wyników w kontekście danych literaturowych i zaproponowała usystematyzowanie wiedzy dotyczącej znaczenia modyfikacji białek w warunkach oksydacyjnych i wpływu związków naturalnych na profil proteomiczny oraz funkcjonalność białek w komórkach skóry w warunkach stresu oksydacyjnego.

W ocenie recenzenta, na podstawie zgłoszonego cyklu publikacji, do wyróżniających się osiągnięć dr Agnieszki Gęgotek należy uznać: wykazanie, iż wytwarzane w wyniku peroksydacji lipidów wysoce reaktywne produkty ich metabolizmu tworzą addukty modyfikując strukturę białek i w konsekwencji uczestniczą w sygnalizacji pro- i antyoksydacyjnej, prozapalnej oraz proapoptotycznej [H1]; potwierdzenie protekcyjnego działania CBD, rutyny i kwasu askorbowego na keranocyty i fibroblasty skóry nie tylko na poziomie stresu oksydacyjnego ale również zapobiegającego tworzeniu adduktów pomiędzy białkami a produktami peroksydacji lipidów znacząco podwyższonych w wyniku działania promieniowania UVA/B [H2, H3]; przedstawienia wpływu promieniowania UV na białka transbłonowe z rodziny transporterów ABC, mogącego prowadzić do ich aktywacji lub tłumienia i w konsekwencji ograniczenia dostępu komórkom do substancji odżywczych/protekcyjnych oraz sprzyjania reakcjom zapalnym indukowanym przez limfocyty T [H4]; wykazania iż rutyna oraz kwas askorbowy stosowane razem wykazują częściowy synergizm w zakresie działania antyoksydacyjnego i protekcyjnego w stosunku do błon

biologicznych, zapobiegając obniżeniu poziomu wybranych kwasów lipidowych oraz wzrostowi peroksydacji lipidów wywołanym przez promieniowanie UV [H5, H6]; porównania wpływ promieniowania UV na fibroblasty skóry zarówno w modelu 2D oraz 3D i wykazania że w tym drugim modelu w dużej ilości obecne były modyfikowane białka o charakterze sygnalizacyjnym (białka receptorowe i białkowe czynniki sygnalizacyjne) [H7]; wykazania protekcyjnego wpływu dodatku rutyny i kwasu askorbowego do hodowli 3D keranocytów na działanie promieniowania UV, co znacząco zapobiegło zmianom w zakresie białek odpowiadających za ekspresję DNA, odpowiedź antyoksydacyjną, prozapalną i proapoptyczną niezależnie od rodzaju promieniowania (UVA czy UVB) [H8]; stwierdzenia, że w przypadku fibroblastów, zwiększonej ekspresji pod wpływem promieniowania UVA ulegały białka związane z otwieraniem kanałów błonowych [H9] w odróżnieniu od zwiększonej ekspresji białek odpowiadających za biosyntezę białek pod wpływem promieniowania UVB; uzyskania profili proteomicznych hodowli 3D fibroblastów inkubowanych z kwasem askorbowym i rutyną pod wpływem promieniowania UVA/B i oznaczenia profili fosfolipidów oraz ceramidów [H10], których zmienione poziomy odzwierciedlały reakcję obronną komórek.

Wyniki badań przedstawione w publikacjach wymienionych jako podstawa habilitacji niewątpliwie poszerzają wiedzę z zakresu poznania mechanizmów działania różnych związków protekcyjnych na komórkowe i międzykomórkowe profile białkowe w warunkach stresu wywołanego promieniowaniem UV.

Przedstawiony do oceny cykl dwunastu publikacji stanowi merytorycznie i metodologicznie dobrze zdefiniowane osiągnięcie naukowe. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki mają dużą wartość poznawczą co nie powinno dziwić, ponieważ realizowane były w wiodącym krajowym ośrodku badawczym i przy merytorycznym wsparciem prof. dr hab. Elżbiety Skrzydlewskiej. Dodatkowo, warto zauważyć, że dr Agnieszka Gęgotek świetnie opanowała zarówno tematykę jak i metodykę prowadzenia badań a redakcja autoreferatu jest niezwykle staranna i przejrzysta co w istotny sposób ułatwia zapoznanie się z badaniami i ocenę osiągnięć.

III. Ogólna ocena dorobku naukowo-badawczego

Całkowity dorobek naukowy dr Agnieszki Gęgotek obejmuje w sumie 55 publikacji, które ukazały się w recenzowanych czasopismach z listy *JCR*, z czego zdecydowana większość bo 45 stanowi prace oryginalne oraz pozostałe to prace pogładowe. Łączny dorobek naukowy wyrażony współczynnikiem wpływu wynosi IF 277,2 (punktacja wg Wykazu MEiN wynosi 4734). Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka ma w swoim dorobku 20 publikacji a po uzyskaniu stopnia doktora kolejne 23 prace, poza 12 publikacjami wchodzącymi w cykl osiągnięcia habilitacyjnego. Liczba publikacji, w których dr Gęgotek jest pierwszym autorem wynosi 29 a prac z autorstwem korespondencyjnym 11, co razem, w mojej ocenie, zasługuje na szczególne docenienie, ponieważ bardzo wyraźnie pokazuje zaangażowanie i główną rolę jaką odgrywa w prowadzonych badaniach. Co równie istotne liczba cytowań wszystkich prac wg bazy *Web of Science Core Collection* na dzień sporządzania wniosku wynosi 935 (bez autocytowań). Indeks Hirscha z całego dorobku naukowego wynosi 20.

Poza działalnością publikacyjną Habilitantka, przed i po uzyskaniu stopnia doktora, brała udział w licznych konferencjach naukowych prezentując wyniki swoich badań podczas krajowych i międzynarodowych sympozjów zarówno w formie prezentacji plakatowych jak i wystąpień ustnych oraz wykładów (w sumie 9). Trzy wystąpienia na konferencjach miały miejsce po uzyskaniu stopnia doktora. Brak jest w dorobku wykładów plenarnych.

Zarówno przed jak i po doktoracie dr Agnieszka Gęgotek uczestniczyła, jako kierownik i wykonawca w realizacji licznych projektów badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych jak i wewnętrznych (uczelnianych) wyłonionych w drodze konkursowej. I tak była kierownikiem i wykonawcą trzech projektów finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki (kierownik projektu „Ocena współdziałania rutyny i kwasu askorbowego w cytoprotekcyjnym działaniu na fibroblasty i keratynocyty poddane ekspozycji na promieniowanie UVA i UVB” 2017/25/N/NZ7/00863; wykonawca projektów „Kannabidiol jako

potencjalny czynnik terapeutyczny w łuszczycy oraz jego rola w stabilizacji fizjologicznego poziomu mediatorów lipidowych” 2016/23/B/NZ7/02350 oraz „Wykorzystanie badań multiomicznych do oceny konsekwencji metabolicznych chorób przenoszonych przez kleszcze” 2017/26/E/NZ6/00277). Ponadto była wykonawcą projektu wyłonionego w drodze konkursowej, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu Uniwersytet Młodych Wynalazców (Ocena zmian w metabolizmie w komórkach skóry powstałych pod wpływem promieniowania UV i czynników chemicznych. Nr 8/POIG/UMW/2014) oraz innych projektów o charakterze dydaktycznym i mobilnościowym finansowanym przez Unię Europejską (PO WER, Erasmus +) oraz Narodową Agencję Wymiany Akademickiej (NAWA). Była też kierownikiem projektów badawczych finansowanych w ramach konkursów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dr Agnieszka Gęgotek odbyła krótkoterminowe staże w zagranicznych instytucjach naukowych: w *Mass Spectrometry Centre in Aveiro University, Aveiro*, w Portugalii (2019 r.), *University of Southern Denmark, Odense*, w Danii (2019 r.), *University of Maastricht, Maastricht*, w Holandii (2015 r.) oraz w *Aston University, Birmingham*, w Wielkiej Brytanii (2013 r.).

Działalność recenzencka dr Agnieszki Gęgotek obejmuje recenzje 23 manuskryptów naukowych przesłanych do redakcji czasopism z listy JCR, takich jak m.in.: *Antioxidants, International Journal of Molecular Sciences, Pharmaceuticals, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Marine Drugs, Cells* i *Frontiers in Pharmacology*. Na zlecenie *Czech Science Foundation* brała udział w ocenie jednego wniosku grantowego.

Dr Agnieszka Gęgotek jest członkiem międzynarodowego towarzystwa naukowego *Society for Free Radical Research – Europe (SFRR-E)*.

Habilitantka była laureatką stypendiów: Ministra dla Wybitnych Młodych Naukowców (2020-2023, edycja 15), START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2018), 9 nagród Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe (I i II stopnia) w latach 2013-2021, oraz wyróżnienia specjalnego pracy doktorskiej „Lider Nauk Farmaceutycznych” przez Izba Gospodarcza "Farmacja Polska" oraz Gazeta Farmaceutyczna w 2019 roku.

IV. Charakterystyka działalności dydaktycznej, organizacyjnej i współpracy z otoczeniem społeczno-gospodarczym.

W trakcie swojej dotychczasowej kariery zawodowej dr Agnieszka Gęgotek opracowała i zrealizowała zajęcia ze studentami na Wydziale Farmaceutycznym z przedmiotów: „Molekularne aspekty fizykochemicznych oddziaływań na skórę”, oraz „Skład kosmetyków a działanie biologiczne – metody oceny” dla kierunku kosmetologia; ćwiczenia z „Chemii ogólnej i nieorganicznej” oraz „Chemii analitycznej” dla kierunku farmacja jak również dla kierunku analityka medyczna. Opracowała i realizowała zajęcia z doktorantami Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w ramach przedmiotów: „Zaawansowane techniki analityczne w badaniach omicznych”, „Nowoczesne techniki analityczne w naukach biomedycznych i farmaceutycznych”, „Protein analysis and proteomics”, oraz „Facultative advanced courses in protein analysis/proteomics/metabolomics”.

Pełni funkcję promotora pomocniczego dwóch doktoratów realizowanych w ramach Międzynarodowych Studiów Doktoranckich na UMB a zatytułowanych „Protective effects of cannabidiol on skin keratinocytes in an oxidative microcellular environment induced by UVA/B radiation or exposure to hydrogen peroxide” (mgr Sinemyiz Atalay) oraz „Redox balance and changes in lipid and protein metabolism in patients with psoriasis” (mgr Piotr Wójcik). Była promotorem 6 prac oraz opiekunem 10 prac magisterskich realizowanych w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UMB. Brała udział w projekcie Advanced Analytical Chemistry for Life Sciences (AACLifeSci) 2015- 1-PL01-KA203-016654 (Międzynarodowy Program Unijny Erasmus+), czego efektem jest m.in. współautorstwo skryptów w języku polskim, angielskim i hiszpańskim przygotowujących do zajęć.

Dr Agnieszka Gęgotek ma swoim dorobku także współudział w opracowaniu 3 artykułów popularnonaukowych w ramach ogólnodostępnej platformy „Encyklopedia” co należy uznać za oczekiwane zaangażowanie i osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki.

Habilitantka brała udział w organizowaniu czterech międzynarodowych konferencji przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku w latach 2015, 2016 i 2018.

W ramach współpracy z otoczeniem społeczno-gospodarczym dr Agnieszka Gęgotek może wykazać się kooperacją z firmami "Szarlát" M i W Lenkiewicz Sp. J. oraz Dermal Clinic co znalazło swoje odbicie w 10 publikacjach naukowych wymienionych szczegółowo w wykazie osiągnięć Habilitantki.

V. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując ocenę Kandydatury do stopnia doktora habilitowanego stwierdzam, że dr Agnieszka Gęgotek posiada znaczące osiągnięcia w pracy naukowej. Dorobek naukowy Habilitantki, wyrażony parametrami naukowymi jak również oceniane osiągnięcie będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego spełniają na wysoce satysfakcjonującym poziomie wymagane kryteria. Doktor Agnieszka Gęgotek włącza się w aktualne i ważne także z praktycznego punktu widzenia kierunki badawcze oraz rozwija umiejętności pracy zespołowej, zdobywając doświadczenia, przydatne w pracy naukowej.

Mając powyższe na względzie uważam, że osiągnięcie naukowe jak i pozostały dorobek naukowo-badawczy dr Agnieszki Gęgotek spełniają kryteria osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego a w konsekwencji spełnia wymogi stawiane kandydatom określone w art. 219, ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478). Wnioskuje zatem do wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr Agnieszce Gęgotek stopnia doktora habilitowanego.

PIEROWNIK ZARŁADU
Biofarmacji i Farmakokinetyki
prof. dr hab. Michał J. Markuszewski