

Lublin, 22.10.2015

Prof. dr hab. Maria Koziół-Montewka

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

Profesor emeryt

Ocena

Osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej doktor nauk biologicznych Anny Brzostek kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

(recenzji dokonano zgodnie z kryteriami oceny ujętymi w rozporządzeniu Ministra i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego Dz. U. Nr 196, poz. 1165

1. Przebieg pracy zawodowej.

Dr n. biol. Anna Brzostek jest absolwentem Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego gdzie uzyskała tytuł magistra biologii po obronie pracy magisterskiej "Wyznaczniki molekularne w genetycznej determinacji szczepów *Mycobacterium*" (1993rok). Następnie była słuchaczem Studiów Doktoranckich 1993-1997. Stopień doktora nauk biologicznych – biologia molekularna uzyskała na podstawie dysertacji „Konstrukcja gatunkowo specyficznej sondy DNA oraz transgenicznego szczepu *M. vaccae*” (1997). Promotorem zarówno pracy magisterskiej jak i doktorskiej był Pan Profesor dr hab. Adam Jaworski. Od roku 1997 do chwili obecnej pracuje jako adiunkt w Instytucie Biologii Medycznej PAN, Łódź, Pracownia Genetyki i Fizjologii *Mycobacterium*.

2. Osiągnięcie naukowe.

Osiągnięcie naukowe zatytułowane „Metabolizm steroidów w patogenezie prątków gruźlicy” stanowiące podstawę do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego przez dr n. biologicznych Annę Brzostek obejmuje monotematyczny cykl sześciu oryginalnych publikacji naukowych, opublikowanych w latach 2005 – 2013 o sumarycznym IF 19,946. Pragnę podkreślić że wszystkie czasopisma w których zostały opublikowane wyniki badań znajdują się w bazie Journal Citation Reports, wskaźnik IF tych czasopism wynosi od 4.049 do 2,274. Publikacja wyników badań w tych prestiżowych czasopismach gwarantuje wysoki poziom osiągnięcia naukowego i spełnia wymagania i kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zawartych w Rozporządzeniu Ministra nauki i

Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011. Wkład autorski dr Anny Brzostek został określony na 70 do 20%

Cykl publikacji zawiera nowatorskie i fascynujące wieloaspektowe ujęcie kluczowego problemu metabolizmu steroidów przez prątki, genetyczne uwarunkowania tych procesów i ich znaczenie dla patogenezy prątków. W pierwszym etapie badań dokonano znaczącego stwierdzenia że KstD-1 jest główną dehydrogenazą ketosteroidową biorącą udział w degradacji cholesterolu *M. smegmatis* a na podkreślenie zasługuje zastosowana metoda homologicznej rekombinacji gdzie skonstruowano defektywne szczepy *M. smegmatis* pozbawione funkcjonalnych pojedynczych genów *KstD-1* i *KstD-2* a także szczepy z inaktywowanymi genami. Wyniki badań analizowano w odniesieniu do szczepów dzikich które wykazywały zdolność do całkowitej degradacji cholesterolu. W kolejnym etapie badań wykorzystując skonstruowane mutanty *M. smegmatis* wykazano, że gen *KstD_{MT}* (MT3641) u *Mycobacterium tuberculosis* jest również kluczowym w kodowaniu dehydrogenaz ketosteroidowych uczestniczących w degradacji cholesterolu. Produktami pośrednimi w procesie degradacji cholesterolu są AD/9OHAD. W kolejnym etapie badań gdzie skonstruowano szczep *M. tuberculosis* pozbawiony funkcjonalnego genu Δ^1 -dehydrogenazy 3-ketosteroidowej (*Δ ktsD*) i akumulującego pośrednie produkty degradacji jak AD i /lub 9OHAD. Dodatkowym, równolegle prowadzonym zadaniem badawczym było określenie funkcji oksydazy cholesterolowej w degradacji cholesterolu i patogenezie *M. tuberculosis*, stwierdzono, że funkcjonalny gen *choD* jest niezbędny dla namnażania prątków gruźlicy w makrofagach mysich.

Kolejnym logicznie postawionym aspektem badań była określenie znaczenia procesu degradacji cholesterolu dla zdolności wnikania prątków do makrofagów oraz ich wewnątrzkomórkowego przeżywania, co ściśle wiąże się z możliwością latentnego zakażenia makrofagów. Współzależnym aspektem jest odpowiedź makrofagów na wewnątrzkomórkowe zakażenie makrofagów wyrażona przekazywaniem sygnałów zależnych od TLR2. Podsumowując cykl badań stwierdzenie że istnieje związek pomiędzy metabolizmem cholesterolu prątków gruźlicy, a ich zdolnością do przeżywania w makrofagach, a także funkcjonalną odpowiedzią makrofagów jest wynikiem dobrze zaplanowanego cyklu badań, przeprowadzonych z zastosowaniem wysoce zaawansowanych modeli modyfikacji genetycznych i nowoczesnych metod biochemicznych i immunologicznych. Oryginalne wyniki badań w zakresie istotnego problemu warunków wewnątrzkomórkowego przeżywania i patogenności prątków gruźlicy zależnych od genetycznie uwarunkowanego procesu degradacji cholesterolu jest spójny z aktualnym kierunkiem badań i stanowi znaczący wkład w rozwój kierunku badań jak i dyscypliny naukowej. Opracowanie problemu zostało dokonane metoda badawczymi zapewniającymi wysoka jakość i wiarygodność uzyskanych wyników.

Przeprowadzone przez habilitantkę badania opublikowane w czasopismach bazy JCR stanowią cykl znaczących pozycji wśród publikacji obejmujących badania procesów

degradacji steroli i znaczenia tych procesów dla patogenności prątków. Badania uznają za celowe o wysokim potencjale naukowym, należy zwrócić uwagę na umiejętność posługiwania się przez Autorkę szerokim zakresem wysoce specyficznych metod genetycznych oraz metodami analiz profilu ekspresji genów oraz szerokiej wiedzy z zakresu procesów metabolicznych prątków z uwzględnieniem metabolizmu i procesów sygnalizacyjnych w indukcji komunikacji immunologicznych co pozwoliło na stawianie istotnych naukowo hipotez i ich realizację. Osiągnięcie naukowe w postaci sześciu publikacji oceniam bardzo wysoko pod względem naukowym jak i umiejętności rozwiązywania naukowego problemu, opracowanie i zastosowanie nowoczesnych metod badawczych oraz praca w zespole naukowym.

3. Istotna aktywność naukowo-badawcza

Dorobek naukowy dr Anny Brzostek reprezentuje twórcze, analityczne zainteresowania badawcze o charakterze wdrożeniowym i poznawczym w różnorodnych obszarach zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*. Cykl publikacji obejmuje molekularne badania nabywania oporności na antybiotyki oraz miejsca docelowe dla nowych leków przeciwgruźliczych na poziomie badań molekularnych, podziały komórkowe i regulacja procesów metabolizmu węgla i inne powiązane zagadnienia. Wspólną cechą jest zaawansowana metodologia z zakresu biologii molekularnej co pozwoliło na osiągnięcie poznawczych wyników badań naukowych w obszarze ekspresji genów oraz regulacji i kontroli procesów transkrypcji z zastosowaniem właściwych zmutowanych modeli komórkowych i zwierzęcych.

Bibliometrycznie dorobek dr Anny Brzostek obejmuje współautorstwo w 35 publikowanych pracach naukowych w tym w 30 oryginalnych publikacjach naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), w pięciu pracach jest pierwszym autorem a w większości bo w 21 publikacjach drugim autorem, co wskazuje na znaczący udział w osiągnięciach naukowych opublikowanych wyników badań. Procentowy udział w przygotowaniu prac Habilitantki wynosi od 75% do 10%, a udział merytoryczny to udział w przygotowaniu koncepcji badawczych, przygotowanie molekularnych technik badawczych, udział w konstrukcji wektorów i mutantów prątków pozbawionych odpowiednich genów, optymalizacja warunków technik i metod stosowanych w doświadczeniu, izolacja chromosomalnego DNA z klinicznych szczepów *M. tuberculosis*, przygotowanie prób do badań i analiza uzyskanych wyników. Sumaryczny *impact factor* jest imponujący i wynosi 95,787 a punktacja MNiSW 974, liczba cytacji bez autocytowań 406, indeks Hirscha 14.

Większość badań nad *Mycobacterium* została wykonana w zespole wiodącego w Polsce i znaczącego w świecie Zespołu Profesora Jarosława Dziadka Kierownika Pracowni Genetyki i Fizjologii *Mycobacterium*, a badania epidemiologiczne i badania nad zakażeniem prątków były prowadzone przy współpracy z Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc co gwarantuje najwyższą wartość badań.

Generalnie dorobek obejmuje publikacje w których podjęto problematykę o istotnym znaczeniu poznawczym, zastosowano nowoczesne techniki badawcze, stawiano odważne hipotezy spójne z głównymi problemami o zasięgu międzynarodowym, które realizowano na najwyższym poziomie naukowym co pozwoliło na publikacje w czasopismach z bazy JCR o wysokiej punktacji IF, a udział Habilitantki jest znaczący.

Dr Anna Brzostek była kierownikiem jednego projektu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W ośmiu projektach krajowych i międzynarodowych była wykonawcą.

Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

Udział dr Anny Brzostek w popularyzacji nauki obejmuje wygłoszenie referatów na 11 konferencjach międzynarodowych i krajowych w zakresie badań genetycznych i molekularnych nad prątkami, badań epidemiologicznych oraz w zakresie degradacji cholesterolu przez prątki. Również była współautorem 24 doniesień prezentowanych na konferencjach krajowych oraz 36 doniesień prezentowanych na konferencjach zagranicznych. Jako wyraz wysokiej wartości prezentowanych doniesień były wielokrotne nagrody i wyróżnienia.

Dr Anna Brzostek uczestniczyła w kilkumiesięcznych szkoleniach i stażach zagranicznych w Japonii, Belgii i Wielkiej Brytanii w latach od 1999 do 2006. Uczestniczyła w komisji konkursowej dokonującej wyboru kandydata na stanowisko asystenta w Pracowni Genetyki i Fizjologii *Mycobacterium*. W zakresie recenzji Habilitantka recenzowała trzy artykuły.

W zakresie osiągnięć dydaktycznych dr Anna Brzostek aktywnie uczestniczy w procesie kształcenia studentów przez koordynowanie prac doświadczalnych wykonywanych w ramach realizacji prac magisterskich i prac doktorskich. Była opiekunem naukowym prac doktorskich z zakresu badań nad *Mycobacterium* obejmującymi tematykę prac doświadczalnych prowadzonych w Pracowni Genetyki i Fizjologii *Mycobacterium*.

4. Podsumowanie

Dojrzałość naukowa i kreatywność badawcza Habilitantki została wyrażona znaczącym dorobkiem naukowym, osiągnięciami dydaktycznymi i w zakresie popularyzacji nauki a dorobek naukowy stanowi znaczny wkład w rozwój nauk biologicznych w zakresie metabolizmu i patogenności prątków. Publikacje w czasopismach z bazy JCR wskazują na umiejętność prowadzenie badań w zespołach naukowych z zastosowaniem nowoczesnych technik badawczych, umiejętność tworzenia samodzielnych koncepcji i ich realizacji oraz umiejętność analizy wyników i ich interpretacji. Zgodnie z postanowieniami ustawowymi dr Anna Brzostek posiada kwalifikacje do samodzielnej pracy naukowo-badawczej, umiejętność współpracy jak i

kierowanie zespołami badawczymi zapewniającymi wysoką jakość i wiarygodność uzyskanych wyników.

Po wnikliwej i obiektywnej analizie dorobku naukowego dr n. biol. Anny Brzostek uważam, że osiągnięcie naukowe oraz dorobek naukowo-badawczy spełniają kryteria podane w art.16 ust. 1i 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach naukowych w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z póź. zmianami). Z pełnym przekonaniem popieram wniosek dr Anny Brzostek o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna."

Z poważaniem.

Prof. dr hab. Maria Koziół-Montewka

Lublin 22.10.2015

Maria Koziół-Montewka