

Bydgoszcz, 10.01.2020

Dr hab. n med. Marzena Anna Lewandowska, prof. UMK
Kierownik Zakładu Genetyki i Onkologii Molekularnej
Centrum Onkologii im Prof. F Łukaszczyka w Bydgoszczy
Katedra Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów
Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego w ramach przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk
medycznych

dr n. med. Agnieszki Bronisz

adiunkta w Katedrze Neurochirurgii,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston,
w stanie Massachusetts, USA.

I. Dane biograficzne

Pani Agnieszka Bronisz uzyskała tytuł zawodowy magistra biologii w 1997 r. na Uniwersytecie Warszawskim. Następnie uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej „Regulacja apoptozomu przez PKC/Raf-1 kinazy w komórkach N2a”; tytuł nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk z dnia 12 grudnia 2001 roku. Promotorem w przewodzie doktorskim była prof. dr hab. Krystyna Domańska-Janik.

Zgodnie z dostarczoną dokumentacją (załącznik II) Pani dr Agnieszka Bronisz rozpoczęła pracę badawczą w zakresie molekularnej biologii komórki na etacie podoktorskim w Texas A&M University Health Science Center, Temple, w stanie Texas, USA. Dalszy rozwój pracy naukowej w zakresie genetyki molekularnej i mikrośrodowiska nowotworów Kandydatka kontynuowała na Ohio State University Columbus, w stanie Ohio, USA (lata: 2004 – 2012). Od 2012 roku Pani dr Agnieszka Bronisz jest zatrudniona w Harvard Medical

School, Boston, w stanie Massachusetts, USA, w tym od 2017 roku jako adiunkt na Harvard Medical School i Brigham and Women's Hospital, Boston.

II. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy pani dr Agnieszki Bronisz obejmuje 37 oryginalnych prac naukowych, 2 prace poglądowe oraz 2 listy do redakcji. Sumaryczna łączna punktacja IF wynosi 305.847 a łączna wartość punktacji KBN/MNiSzW=1359. Znaczące powiększenie dorobku naukowego było podczas pracy badawczej w ośrodkach zagranicznych, po uzyskaniu stopnia doktora. Zgodnie z Web of Science wszystkie publikacje z udziałem kandydatki były cytowane 1909 razy, Indeks Hirscha wynosi H=18. Wszystkie wyniki były publikowane w czasopiśmie anglojęzycznych. Wymienione wartości bibliometryczne świadczą o systematyczności i bardzo wysokiej jakości prowadzonych przez Habilitantkę badań. Za swój dorobek naukowy prowadzony w amerykańskich ośrodkach badawczych dr Agnieszka Bronisz była nagradzana prestiżowymi nagrodami przez komisję amerykańskiego stowarzyszenia badań nad rakiem (*ang. American Association of Cancer Research*) czy przez Brigham and Women's Hospital oceniający istotny wkład w naukę dokonany przez kobiety naukowców (*ang. Women in Science Award*).

II.A. Osiągnięcia w pracy badawczej przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych.

Podczas studiów doktoranckich Pani Agnieszka Bronisz poszerzała swoje umiejętności i wiedzę w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie oraz w Temple University, Philadelphia w stanie Pensylwania, USA. Praca badawcza w tym okresie zaowocowała powstaniem 4 prac naukowych, w tym dwóch pierwszego autorstwa.

II.B. Osiągnięcia w pracy badawczej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych pani dr Agnieszka Bronisz poszerzyła swoją pracę naukową o nowe obszary badawcze w zakresie wiroterapii onkologicznej, roli mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych i miRNA w procesie nowotworzenia oraz potencjalnej terapii. Kandydatka opublikowała 33 prace znajdujące się w bazie JCR (lata 2002 – 2018), nie chodzące w skład osiągnięcia. Spośród tych prac chciałabym szczególnie zwrócić

uwagę na publikacje z 2011 roku opublikowaną w *Nature cell biology* pod tytułem „*Reprogramming of the Tumor Microenvironment by Stromal Pten-regulated miR-320*”, w której Kandydatka jest pierwszym autorem a szacowany udział procentowy wynosi 70%. Praca ta była cytowana 185 razy wg Web of Science i 191 razy wg Scopus.

Inną ciekawą pracą jest list do redakcji *Nature Medicine* (2015) pod tytułem „*A cross-talk network that facilitates tumor virotherapy*” - komentarz ten opublikowany w części „aktualności i opinie” był również przygotowany w 70% przez Panią dr Agnieszkę Bronisz.

III. Ocena osiągnięcia naukowego – zatytułowanego „Niekodujące RNA (ncRNA) w mikrośrodku nowotworu mózgu – wnioski z analizy transkryptomu” - cykl pięciu prac oryginalnych

Podstawą osiągnięcia naukowego jest cykl 5 prac opublikowanych w czasopismach znajdujących się na liście JCR: *Cell.Rep.* (2017, IF=8.032), *Stem Cell Reports* (2017, IF=6.537), *Cell Rep.* (2016, IF=8.282), *Cancer Res.* (2016, IF=9.122), *Cancer Res.* (2014, IF=9.329). Łączny współczynnik oddziaływania dla cyklu prac w przedstawianym osiągnięciu habilitacyjnym wynosi IF=41.302, MNiSW=210 punktów.

Kandydatka w jednej z prac (2014) jest pierwszym autorem, w pozostałych czterech opublikowanych w latach 2016-2017 jest autorem korespondencyjnym, w tym w trzech pracach jest ostatnim autorem. W czterech publikacjach przedstawianego cyklu dr Agnieszka Bronisz oszacowała swój wkład w powstanie pracy na 60-70%, w jednej publikacji – oszacowany wkład jest na poziomie 40%.

Osiągnięcie zatytułowane „Niekodujące RNA (ncRNA) w mikrośrodku nowotworu mózgu – wnioski z analizy transkryptomu” stanowi kontynuację wcześniejszych zainteresowań Kandydatki w zakresie mikrośrodku nowotworu i zostało odpowiednio zawężone do glejaków a poszerzone o wieloskalowe analizy transkryptomu, w tym liczne analizy porównawcze. Należy zaznaczyć, że temat badawczy jest pośrednio związany z amerykańskim projektem stworzenia atlasu genomu glejaka wielopostaciowego, który to projekt został w późniejszych latach odpowiednio poszerzony również o inne nowotwory (*ang. The Cancer Genome Atlas, TCGA*). Kandydatka bogactwo obserwacji i ciekawych wniosków wysuwa na podstawie własnej pracy laboratoryjnej jak i pracy zespołu prowadzonego pod jej kierunkiem i interdyscyplinarnej współpracy z klinicystami. Ponadto, Pani dr Agnieszka Bronisz z łatwością korzysta z darmowych repozytoriów i baz danych używając metod obliczeniowych.

Kandydatka stworzyła dwa heterogenne modele - wykorzystując uzyskane od pacjentów z glejakami kserografy wewnątrz-czaszkowe i odmienne wyznakowanie komórek mezenchymalnych i komórek proneuralnych. Na uwagę zasługuje fakt, że nowe modele zostały opracowane zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, i stały się głównym celem badań Habilitantki. Podczas pracy badawczej nad długimi niekodującymi RNA (lncRNAs) i krótkimi miRNA wykazano, że są zarówno celami molekularnymi jak i ciekawymi biomarkerami. Ponadto, Habilitantka wyjaśniła istnienie wysoce heterogennych profili ekspresji miRNA w glejakach, które są propagowane przez wewnątrz nowotworową wymianę miRNA za pośrednictwem mikropęcherzyków. Pani Dr Agnieszka Bronisz, wykorzystując wyniki bazy danych TCGA (*ang. The Cancer Genome Atlas*) dla glejaka wielopostaciowego, po raz pierwszy udowodniła *in vitro*, że molekularna rearanżacja spowodowana przez miR-128 zmienia tożsamość komórki z mezenchymalnej na klasyczną. Dalej, Habilitantka badała wewnątrz nowotworowy transfer cząsteczek, w tym miRNA przez mikropęcherzyki i wykazała, że wyniki laboratoryjne są spójne z bazami danych np. Oncomine czy TCGA tym samym implikują *ANXA2* i miR-1 (regulator *ANXA2*) jako znaczących graczy w biologii glejaka wielopostaciowego zarówno w komórkach nowotworowych, jak i w mikrośrodowisku guza.

Przedstawione osiągnięcie habilitacyjne będące cyklem pięciu publikacji jest spójne merytorycznie, nowatorskie i wybitnie spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Razem z przedstawionym dorobkiem naukowym ma znaczący wpływ na rozwój zarówno badań podstawowych jak i badań w biologii medycznej oraz w medycynie.

IV. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr Agnieszka Bronisz po uzyskaniu stopnia doktora nauk w zakresie biologii medycznej była wykonawcą projektów badawczych w laboratoriach badawczych w Stanach Zjednoczonych (finansowanych przez *National Institutes of Health*). W dorobku organizatorskim na uwagę zasługuje fakt, że kandydatka od 2012 roku zaczęła współkierować bądź samodzielnie prowadzić projekty badawcze uzyskując finansowanie (2012-2015 Startup Fund, Harvey Cushing Laboratory, 2012-2016 Startup Fund, Harvey Cushing Laboratory, 2012-2017 Startup Fund, Harvey Cushing Laboratory, 2016-2019 SUNDY fund - Departament of Neurosurgery; 2019-2021 – Opus 15, panel NZ1; suma przyznana: 2 665 500 PLN na okres 36 miesięcy). Świadczy to o zdolności do pozyskiwania środków finansowych

na badania, co jest ważnym atutem w prowadzeniu samodzielnej pracy badawczej. Równolegle nadal jest wykonawcą projektu finansowanego przez NIH-NCI w Stanach Zjednoczonych.

Pani dr Agnieszka Bronisz aktywnie brała udział głównie w międzynarodowych konferencjach naukowych zarówno jako wykładowca jak i prowadząca sesję. Była opiekunem naukowym 2 doktorantów, 3 osób po doktoracie oraz 4 razy pełniła funkcje kierownika projektu dla osób z ukończonym doktoratem. Większość osób pracujących pod jej kierownictwem ukończyło projekt opublikowaniem pracy bądź praca badawcza jest nadal kontynuowana. Ponadto, Kandydatka recenzowała zarówno publikacje w czasopismach międzynarodowych jak również projekty międzynarodowe i krajowe. Wyżej wymienione doświadczenie plasuje Panią dr Agnieszkę Bronisz w ocenie dydaktyczno-organizacyjnej do grona samodzielnych pracowników naukowych.

Wniosek końcowy:

Podsumowując mogę stwierdzić, że badania zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób bardzo celowany. Kandydatka określiła rolę niekodującego RNA w komórkowej i pozakomórkowej (m.in. w exosomach) regulacji genów i anatomicznym zróżnicowaniu guza w zależności od mikrośrodowiskowego kontekstu - celem zidentyfikowania nowych strategii terapeutycznych w glejakach. Biorąc pod uwagę istotne, nowatorskie osiągnięcie oraz znaczący dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych potwierdzony analizą bibliometryczną oraz dorobek organizacyjny i dydaktyczny oceniam, że Habilitantka dr Agnieszka Bronisz wybitnie spełnia wymagania do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Na tej podstawie stawiam formalny wniosek o dopuszczenie dr Agnieszki Bronisz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

12388

Kierownik IFM - Zakładu Genetyki
i Onkologii Molekularnej
Dr hab. med. Marzena A. Lewandowska
prof. UJK
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
specjalista laboratoryjnej
genetyki medycznej