

Łódź, dn. 7 marca 2022 r.

Ocena dorobku naukowego dr Doroty Żurawy-Janickiej oraz cyklu publikacji pt. „Molekularny mechanizm działania proteaz HtrA człowieka oraz ich związek z patogenezą chorób nowotworowych” w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych

Przebieg kariery zawodowej

Dr Dorota Żurawa-Janicka uzyskała tytuł magistra biotechnologii w 1998 r. na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku. Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii uzyskała w 2008 r. na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego na podstawie rozprawy doktorskiej „Udział białek HtrA1 i HtrA2 w odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz w nefrokancerogenezie estrogenozależnej u chomika syryjskiego (*Mesocricetus auratus*)”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Barbary Lipińskiej.

W latach 1999 - 2000 dr Żurawa-Janicka była zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Biochemii Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Przez kolejne lata pracowała na stanowisku starszy technik, a następnie asystent. Od 2009 r. dr Żurawa-Janicka zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Katedrze Biochemii Ogólnej i Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego.

Dorobek publikacyjny Habilitantki obejmuje łącznie 31 prac naukowych oraz 2 rozdziały w monografiach naukowych. Ponadto, dr Żurawa-Janicka miała 50 wystąpień na krajowych oraz międzynarodowych konferencjach naukowych.

Łączny wskaźnik IF dr Żurawy-Janickiej wynosi 66,916, z czego 54,835 przypada na prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora. Wskaźnik cytowań wszystkich prac na dzień 30 sierpnia 2021 r. wynosi 534 (Scopus, bez autocytowań) / 506 (Web of Science, bez autocytowań), a indeks Hirscha (H-index) 13.

Pozostałe aspekty działalności naukowej

Dr Żurawa-Janicka była laureatką konkursu NCN Miniatura 2 na działania naukowe oraz kierownikiem projektu finansowanego z funduszy Komitetu Badań Naukowych w ramach konkursu Młody Badacz; ponadto, kierowała projektami finansowanymi z funduszy przyznanych przez Uniwersytet Gdański w ramach Badań Własnych. Była również wykonawcą oraz dwukrotnie głównym wykonawcą w trzech grantach przyznanych w ramach konkursów krajowych: fundusze pochodziły odpowiednio z Komitetu Badań Naukowych oraz NCN (dwa konkursy OPUS).

W okresie od stycznia do czerwca 2001 r. Habilitantka prowadziła badania nad uzyskaniem monokryształów białka HtrA *Escherichia coli* w Centrum Badań Biokrystalicznych Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu. W okresie od września 2015 r. do maja 2017 r., w ramach badań nad związkiem białek HtrA z patogenezą raka jelita grubego, dr Żurawa-Janicka przeprowadziła oznaczenie ekspresji genów HTRA w materiale tkankowym w Katedrze Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Żurawa-Janicka jest autorką dwóch recenzji manuskryptów: dla *International Journal of Molecular Sciences* oraz *Journal of Clinical Medicine*.

Za swoją działalność Habilitantka została wyróżniona czterema zespołowymi nagrodami naukowymi JM Rektora Uniwersytetu Gdańskiego.

Działalność dydaktyczna

Dr Żurawa-Janicka prowadzi wykłady, seminaria, ćwiczenia laboratoryjne, ćwiczenia audytoryjne oraz proseminaria m.in. z przedmiotu biochemia dla studentów Biologii, Oceanografii i Biotechnologii, Bioinformatyki, Biologii, Biologii Medycznej oraz Genetyki i biologii eksperymentalnej. W różnych latach i na różnych przedmiotach pełniła funkcję koordynatora ćwiczeń.

Habilitantka była opiekunem (5 prac) oraz promotorem (13 prac) prac magisterskich oraz 13 prac licencjackich. Sprawowała również opiekę merytoryczną nad studentami wykonującymi praktyki zawodowe w Katedrze Biochemii Uniwersytetu Gdańskiego, w tym studentami zagranicznymi.

W ramach działań popularyzujących naukę dr Żurawa-Janicka przygotowała i zrealizowała zajęcia edukacyjne promujące wiedzę biologiczną, a także wzięła udział w Bałtyckim Festiwalu Nauki („Noc Biologów” - Dni Otwarte na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego).

Warto podkreślić, że za swoją działalność dydaktyczną Habilitantka otrzymała w 2014 r. Medal Komisji Edukacji Narodowej za szczególne zasługi dla oświaty i wychowania.

Ocena cyklu publikacji pt. „Molekularny mechanizm działania proteaz HtrA człowieka oraz ich związek z patogenezą chorób nowotworowych” złożonego jako osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Do oceny przedstawiono cykl 7 publikacji z lat 2010-2020, w skład którego wchodzi dwa artykuły przeglądowe oraz 5 oryginalnych. Dr Żurawa-Janicka jest pierwszym autorem w 5 publikacjach. Prace zostały opublikowane w języku angielskim w międzynarodowych czasopismach recenzowanych z listy filadelfijskiej, a ich łączny Impact Factor wynosi 21,736.

W złożonym cyklu prac dr Żurawa-Janicka skoncentrowała się na scharakteryzowaniu proteaz serynowych High temperature requirement A (HtrA) człowieka oraz ich roli w procesie karcynogenezy. Białka te należą do białek szoku termicznego; zwiększają szansę komórki na przetrwanie w warunkach stresowych, m.in. poprzez degradację uszkodzonych lub błędnie zwinionych białek w komórce, a także zapobieganie tworzeniu przez nie toksycznych agregatów. U organizmów eukariotycznych proteazy HtrA regulują homeostazę komórkową oraz procesy apoptozy.

W pracy pt. „HtrA proteins as targets in therapy of cancer and other diseases” (poz. 4.b.1.) Habilitantka dokonała przeglądu literatury w zakresie roli białek HtrA w utrzymaniu homeostazy komórkowej. Wskazała na ich zaangażowanie w odpowiedź na działanie czynników stresowych oraz regulację procesów apoptozy i *anoikis*. Podkreśliła również, że istnieje zależność między upośledzeniem funkcji lub utratą proteaz HtrA a rozwojem stanów patologicznych.

Wyniki badań opublikowanych w pracy pt. „Temperature-induced changes of HtrA2(Omi) protease activity and structure” (poz. 4.b.3.) pozwoliły na potwierdzenie znaczenia

oddziaływać na styku domeny proteazowej (PD) i domeny PDZ proteazy HtrA2 w zmianach strukturalnych towarzyszących aktywacji termicznej białka.

W pracy pt. „Intra- and intersubunit changes accompanying thermal activation of the HtrA2(Omi) protease homotrimer” (poz. 4.b.4.) dr Żurawa-Janicka kontynuowała badania nad mechanizmem aktywacji termicznej HtrA2, skupiając się na oddziaływaniach istotnych w stabilizacji struktury domeny proteazowej w obrębie monomeru oraz interakcjach między sąsiadującymi podjednostkami trimery, a także roli pętli regulatorowych. Zaproponowała model aktywacji termicznej proteazy HtrA2, zgodnie z którym pod wpływem temperatury zmienia się położenie domeny PDZ względem domeny proteazowej, a zmiany te zachodzą w dwóch płaszczyznach. Wskazała również, że zmiany te przenoszone są na sąsiadującą podjednostkę w trimerze HtrA2.

Celem badań, których wyniki opisane zostały w pracy pt. „Distinct 3D Architecture and Dynamics of the Human HtrA2(Omi) Protease and Its Mutated Variants” (poz. 4.b.5.) było rozwiązanie krystalicznej struktury białka HtrA2 V226K o podwyższonej aktywności, skonstruowanego i scharakteryzowanego przez Habilitantkę pod względem biochemicznym.

W pracy przeglądowej pt. „Structural insights into the activation mechanisms of human HtrA serine Proteases” (poz. 4.b.6.) dr Żurawa-Janicka podsumowała dotychczasowe badania nad strukturą i mechanizmami regulacji aktywności proteaz HtrA człowieka, uwzględniając wyniki badań własnych opisanych wyżej.

Celem dalszych badań Habilitantki było scharakteryzowanie związku białek HtrA1-3, w tym izoform HtrA3, z patogenezą wybranych nowotworów.

W pracy pt. „Changes in expression of human serine proteases HtrA1, HtrA2 and HtrA3 genes in benign and malignant thyroid tumors” (poz. 4.b.2.), skupiającej się na patogenezie guzów tarczycy, dr Żurawa-Janicka wykazała zróżnicowanie ekspresji wariantów HTRA3 w przebiegu karcynogenezy oraz jej zależność od typu histologicznego nowotworu.

Wyniki badań prezentowane w pracy pt. „Expression of HTRA Genes and Its Association with Microsatellite Instability and Survival of Patients with Colorectal Cancer” (poz. 4.b.7.) sugerują, że wśród genów HTRA, ekspresja HTRA1 i HTRA2 zmienia się w przebiegu onkogenezy jelita grubego, a zmiany te mogą być związane z potencjałem nowotworu do tworzenia przerzutów. Dodatkowo, oznaczenie w tkance nowotworowej polimorfizmu

sekwencji mikrosatelitarnych należących do panelu markerów rekomendowanych do definiowania statusu stabilności mikrosatelitarnej raka jelita grubego wskazało, że poziom mRNA genów HTRA1 i HTRA2 spada wraz ze wzrostem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), co sugeruje, że obserwowane zmiany w ekspresji tych genów mogą być związane, przynajmniej częściowo, ze zjawiskiem MSI.

Podsumowując recenzję przedstawionego cyklu publikacji, należy podkreślić:

- konsekwencję Habilitantki w dążeniu do scharakteryzowania molekularnych szczegółów aktywacji proteazy HtrA2; zdobyta wiedza może przyczynić się do opracowania cząsteczek modulujących aktywność proteazy HtrA2 w oparciu o działanie allosteryczne, które w przyszłości mogą posłużyć jako narzędzia farmakologiczne w badaniach podstawowych, jak i stanowić podstawę dla nowych terapii chorób, w tym chorób nowotworowych; obserwacje dokonane przez Habilitantkę mogą również przynieść nowe rozwiązania diagnostyczne;
- właściwy dobór metod, przy jednoczesnym ich szerokim wachlarzu;
- wielośrodkową współpracę (dr hab. Artur Giełdoń z Zespołu prof. dr. hab. Jerzego Ciarkowskiego z Katedry Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego; prof. dr hab. Grzegorz Dubin z Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego; dr hab. n. med. Tomasz Stefaniak i dr hab. n. med. Jarosław Kobiela z Zespołu prof. dr. hab. Zbigniewa Śledzińskiego z Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Endokrynologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kmiec z Katedry Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; dr n. med. Rafał Pęksa z Zespołu prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Biernata z Zakładu Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego), która pozwoliła na wieloaspektowe zbadanie biologii białek HtrA, w tym w oparciu o materiał kliniczny.

Inne obszary aktywności naukowej

Dr Żurawa-Janicka współuczestniczyła w badaniach nad molekularnym mechanizmem działania proteazy HtrA *E. coli* oraz nad związkiem między ekspresją TNFSF15 a rozwojem raka jelita grubego. W tym drugim przypadku rezultatem współpracy była publikacja pt.

„Distinct expression patterns of two tumor necrosis factor superfamily member 15 gene isoforms in human colon cancer” opublikowana w piśmie *Digestive Diseases and Sciences*.

Podsumowanie

Przedstawiony do recenzji cykl publikacji dr Żurawy-Janickiej, złożony jako osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jest spójny, oryginalny i interesujący z punktu widzenia reprezentanta nauk podstawowych, jak i klinicysty. Oceniając dorobek dr Żurawy-Janickiej należy podkreślić Jej zaangażowanie w badania naukowe, udział w realizacji grantów badawczych, jak i prowadzoną działalność dydaktyczną.

W dorobku dr Żurawy-Janickiej zabrakło mi kilku aspektów, które Habilitantka mogłaby rozważyć na dalszych etapach swojej kariery akademicko-naukowej. W życiorysie naukowym nie dopatrzyłem się wyjazdów na staże / stypendia zagraniczne. Habilitantka powinna również rozważyć wystąpienie do instytucji krajowych z wnioskiem o finansowanie projektu badawczego, co pozwoli jej na m.in. stworzenie własnego zespołu naukowego.

Wniosek końcowy

Dr Dorota Żurawa-Janicka posiada osiągnięcia naukowe, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące znaczący wkład autora w rozwój reprezentowanej dyscypliny naukowej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową i dydaktyczną. Spełnia tym samym wymogi do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 r. Składam zatem wniosek do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie dr Doroty Żurawy-Janickiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Jakub Fichna
Prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna