

**Prof. dr hab. n. med. Janusz Kocki**  
**Kierownik Zakładu Genetyki Klinicznej**  
**Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

### **Recenzja**

**osiągnięcia naukowego i dorobku habilitacyjnego Pana dra Hiroaki Taniguchi oraz opinia w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o zdrowiu**

Recenzję wykonałem zgodnie z pismem Pani prof. dr hab. n. o zdr. Edyty Suligi, Przewodniczącej Rady Naukowej Instytutu Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach na podstawie Uchwały nr 70/2021.

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadziłem na podstawie dostarczonych mi drogą *mailową* i pocztą tradycyjną następujących materiałów: (1) dyplomu doktora *Laval University* (2) informacji naukometrycznej z Biblioteki Uniwersyteckiej w Kielcach z dnia 14.06.2021 r. (3) wykazu prac i ich kopii wskazanych jako osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów publikacji Habilitanta, (4) Informacji o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej, (5) autoreferatu, (6) danych wnioskodawcy (7) informacji o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę (8) wykazu osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym: informacja o osiągnięciach naukowych albo artystycznych, o których mowa w Art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy; informacja o aktywności naukowej albo artystycznej; informacja o uczestnictwie w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów; członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach; informacja o odbytych stażach w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru; członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach; informacja o recenzowanych pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych; informacja o

uczestnictwie w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych, informacja o współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym i (9) pism administracyjnych.

### **Ocena formalna**

Dostarczone materiały są kompletne i umożliwiają w pełni zajęcie stanowiska w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Panu dr. Hiroaki Taniguchi, wg wymagań określonych w Ustawie *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.).

### **Podstawowe dane o Kandydacie**

Pan dr Hiroaki Taniguchi jest absolwentem japońskiego *Okayama University* - dyplom licencjata uzyskał w roku 2000 a dyplom magistra w roku 2002. Stopień doktora uzyskał w 2007 r. w dziedzinie biologii molekularnej komórki w kanadyjskim *Laval University* na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *Regulation of GATA4 transcriptional activity in the gonads*.

Pracował jako pracownik naukowy w różnych uniwersytetach: w latach 2000-2002 był wykładowcą w *Okayama University*, w roku 2002 był asystentem naukowy w *International Medical Center of Japan* w Tokio, w latach 2002-2007 odbywał studia doktoranckie w *Laval University* w Kanadzie, w latach 2007-2009 odbył staż *post-doc* w *Laval University* w Kanadzie i w latach 2009-2010 odbył staż *post-doc* w *McGill University* w Kanadzie, w latach 2010 – 2016 był asystentem naukowym w różnych jednostkach naukowych w Japonii prowadząc projekty naukowe.

Od roku 2017 jest pracownikiem naukowym Zakład Embriologii Doświadczalnej Instytutu Genetyki i Biotechnologii Zwierząt PAN w Jastrzębcu, w którym od roku 2020 kieruje Zespołem Edycji Genomu i Regulacji Transkrypcji.

W dniu 31. 05. 2021 r. Habilitant wszczął postępowanie habilitacyjne.

### **Omówienie i ocena osiągnięcia naukowego Habilitanta**

Pan dr H. Taniguchi przedstawił cykl 5 publikacji zatytułowany: *Wpływ zakłóceń układu ubikwityna-proteasom oraz mutacji czynników transkrypcyjnych na zaburzenia regulacji genów w wybranych narządach*.

Osiągnięcie naukowe tworzy cykl pięciu publikacji powiązanych tematycznie o łącznej punktacji IF=13,188, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych.

Stwierdzam, że udział Habilitanta we wszystkich pracach stanowiących osiągnięcie naukowe jest znaczący: w pięciu publikacjach jest pierwszym współautorem, w dwóch publikacjach jest drugim współautorem. Kandydat opracował koncepcję i plan badań, brał udział w wyborze

metodyki, wykonywał badania molekularne, zbierała wyniki i przeprowadzał analizy, podsumowywał i formułował wnioski oraz tworzył manuskrypt.

Osiągnięcie naukowe tworzą:

Publikacja 1: Hiroaki Taniguchi, Akihiro Fujimoto, Hidetoshi Kono, Mayuko Furuta, Masashi Fujita and Hidewaki Nakagawa. Loss-of-function mutations in Zn-finger DNA-binding domain of *HNF4A* cause aberrant transcriptional regulation in liver cancer, *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 40), pp: 26144-26156.

Publikacja 2: Hiroaki Taniguchi, Shota Okamuro, Misaki Koji, Tsuyoshi Waku, Kaori Kubo, Atsushi Hatanaka, Yimeng Sun, Masudul Azad Chowdhury, Akiyoshi Fukamizu, Akira Kobayashi. Possible roles of the transcription factor Nrf1 (NFE2L1) in neural homeostasis by regulating the gene expression of deubiquitinating enzymes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 484 (2017) 176e183.

Publikacja 3: M. Rezaul Karim, Hiroaki Taniguchi, Akira Kobayashi. Constitutive activation of *Drosophila* CncC transcription factor reduces lipid formation in the fat body. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 463 (2015) 693e698.

Publikacja 4: Yoshiki Tsuchiya, Hiroaki Taniguchi, Yoshiyuki Ito, Tomoko Morita, M. Rezaul Karim, Norihito Ohtake, Kousuke Fukagai, Takao Ito, Shota Okamuro, Shun-ichiro Iemura, Tohru Natsume, Eisuke Nishida, Akira Kobayashia. The Casein Kinase 2-Nrf1 Axis Controls the Clearance of Ubiquitinated Proteins by Regulating Proteasome Gene Expression. *Molecular and Cellular Biology* 33 (2013) 3461–3472.

Publikacja 5: Marie France Bouchard, Hiroaki Taniguchi and Robert S Viger. The effect of human GATA4 gene mutations on the activity of target gonadal promoters. *Journal of Molecular Endocrinology* (2009) 42, 149–160.

Habilitant w swoim osiągnięciu naukowym przedstawił jednotematyczny cykl pięciu, oryginalnych prac naukowych, dotyczący poszukiwań odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób nieprawidłowa aktywność transkrypcyjna regulująca układ ubikwityna-proteasom może mieć udział w patogenezie różnych procesów chorobowych.

Podkreślić należy ciekawy kierunek poszukiwań markerów biologicznych choroby w grupie czynników transkrypcyjnych i ich regulacji układu ubikwityna-proteasom, co stanowiło swoiste wyzwanie metodyczne. Do wyjaśnienia postawionych tez Habilitant biegle zastosował liczne metody komórkowe m. in. z transfekcją, wyciszaniem genów, metody analiz proteomicznych, metody molekularne epigenomiczne i transkryptomiczne, m. in. technik hybrydyzacji do

mikromacierzy i sekwencjonowania nowej generacji. Habilitant wykorzystał w tym aspekcie swoje doświadczenie zawodowe z pracy w międzynarodowych, renomowanych zespołach badawczych a badania naukowe mógł prowadzić dzięki finansowaniu z uzyskanych grantów naukowych.

Kandydat podjął się wyjaśnienia trudnego tematu dotyczącego szlaku ubikwityna-proteasom, który pośredniczy w wielu fizjologicznych procesach w różnych typach komórek, w tym w ośrodkowym układzie nerwowy. Proteasom degradowuje białka substratu sprzężone z łańcuchem poliubikwityny za pomocą ligazy E3 ubikwityny, co zmniejsza/eliminuje funkcję biologiczną białka docelowego. Enzymy deubikwitynujące stabilizują substraty poprzez usunięcie łańcucha poliubikwityny - są to procesy odwracalne. Wyniki badań wykonanych przez Habilitanta rozszerzają wiedzę na temat procesów ubikwityna-proteasom, szczególnie w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego.

Brak ekspresji Nrf1 może prowadzić do zachwiania równowagi stanu ubikwitynacji - prowadzi do zmniejszonej ekspresji genów kodujących enzymy deubikwitynujące, powodując akumulację białek poliubikwitynowanych a tym samym neurodegenerację obserwowaną w badaniach Habilitanta. Wyniki badań wskazują na nowy mechanizm procesów neurodegeneracyjnych z udziałem fosforylowanej  $\alpha$ -synukleiny. Kandydat wskazał w swoich badaniach, że zaburzone funkcjonowanie układu ubikwityna-proteasom jest związane z patogenezą chorób neurodegeneracyjnych u człowieka.

Habilitant otrzymał interesujące wyniki badań dotyczące roli czynników transkrypcyjnych Nrf1 i Nrf2 w metabolizmie lipidów w wątrobie, które dały nowe informacje na temat regulacji komórkowego spichrzania lipidów. Badania były prowadzone w modelu *Drosophila* w odniesieniu do kręgowców. Wnioski dotyczyły powiązania regulacji ekspresji genów wpływających na magazynowanie lipidów w komórce z regulacją genów biorących udział w odporności wrodzonej. Wyniki badań Habilitanta wskazały na konserwatywną funkcję hamującą domeny NHB1 w modelu *Drosophila CncC* i Nrf1/Nrf3 u kręgowców. Wskazał i opracował genetyczny model *Drosophila* jako odpowiednie narzędzie do badania molekularnych zależności transkrypcyjnych, których wcześniej nie udało się zidentyfikować z wykorzystaniem konwencjonalnych analiz biochemicznych i biologii molekularnej.

Interesujące wyniki badań zostały przedstawione w monitorowaniu na żywo aktywności proteasomu – pokazały, że mutacje Nrf1 zwiększają aktywność transkrypcyjną tego czynnika i znacząco wpływają na dysfunkcję proteasomu.

Kandydat po raz pierwszy opisał znaczenie mutacji genu *HNF4A* w raku wątroby u człowieka - zarówno mutacje tego genu jak i zmniejszenie jego ekspresji mogą zwiększać ryzyko powstania guza wątroby i/lub jego progresję.

Należy wskazać na wieloletnią determinację Habilitanta w zakresie zastosowania wyszukanych procedur identyfikacji i opracowania biomarkerów prawidłowej/patologicznej funkcji układu ubikwityna/proteasom.

Podsumowując wnioski dotyczące osiągnięcia naukowego stwierdzam, że wieloletnie, unikalne badania Habilitanta, doskonalenie technik badawczych, w tym molekularnych, umożliwiły w pełni realizację postawionego tematu i wyczerpują problem metodycznego podejścia do poszukiwania biomarkerów funkcji układu ubikwityna/proteasom.

Osiągnięcie naukowe uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowi znaczny wkład Autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej.

Przedstawiona przez Habilitanta kompleksowa koncepcja i model badawczy mogą być inspiracją do kontynuowania tych badań w przyszłości, szczególnie w obszarze edycji genomu i transkryptomiki w modelach zwierzęcych/komórkowych chorób człowieka.

Osiągnięcie naukowe dra Hiroaki Taniguchi wyczerpuje warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.): osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, jest cyklem powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b *Ustawy*. Osiągnięcie, o którym mowa w ust. 1 pkt 2, stanowi część pracy zbiorowej i jest opracowaniem wydzielonego zagadnienia jako indywidualnego wkładu Kandydatki ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego. Ponadto, Habilitantka posiada stopień doktora i wykazuje się istotną aktywnością naukową.

### **Informacja o ocenianych osiągnięciach naukowych**

Wg analizy bibliometrycznej z dnia 14.06.2021 r., Habilitant jest autorem/współautorem 37 prac oryginalnych pełnotekstowych, w tym 31 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora.

Sumaryczny *impact factor* publikacji Habilitant to 193,08; suma punktów MNiSW/MEN to 2468.

Habilitant jest autorem/współautorem łącznie 53 publikacji – oprócz ww. również opisów przypadków, prac przeglądowych i in.

Wg bazy *Web of Science Core Collection*, publikacje Autora były cytowane 1055 razy bez autocytowań; indeks Hirscha = 15.

Stwierdzam, że osiągnięcia naukowe konsekwentnie prowadzone przez wiele lat, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowi znaczny wkład Autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej. Habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową i jest specjalistą w swojej dziedzinie.

**Informacja, czy Kandydat odgrywał wiodącą rolę w ramach powstawania współautorskich prac naukowych.**

Kandydat odgrywał wiodącą rolę w większości współautorskich prac naukowych.

**Informacja o spełnieniu przez Kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową lub artystyczną.**

Habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni/institucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Pan dr H. Taniguchi uczestniczył w licznych konferencjach naukowych o zasięgu międzynarodowym, na których wygłaszał wykłady na zaproszenie i wykłady plenarne. Streszczenia z konferencji naukowych ukazały się w recenzowanych materiałach pokonferencyjnych.

Habilitant aktywnie pozyskiwał środki na badania naukowe – uzyskał 5 stypendiów naukowych w Kanadzie i w Japonii oraz 16 grantów naukowych, m. in. *EU Horizon 2019-2023*, w których w większości był kierownikiem.

Pracował w międzynarodowych zespołach badawczych realizujących projekty finansowane na drodze konkursów w Japonii i w Polsce.

Jest autorem dwóch patentów.

Był członkiem dwóch japońskich towarzystw naukowych.

Realizował zajęcia dydaktyczne w *Doshisha University* w Japonii i w Instytucie Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Polsce.

Jest członkiem Rady Redakcyjnej czasopisma *Animal Science Papers and Reports*.

Podsumowując działalność naukową dra Hiroaki Taniguchi uważam, że cechuje go ciągły rozwój naukowy i poszukiwanie nowych rozwiązań, czego dowodem jest udział w realizacji wielu projektów naukowych. Nie bez znaczenia jest również nawiązywanie nowych współprac z bardzo

dobrymi zagranicznymi ośrodkami naukowymi, co udowadnia, że Kandydat potrafi pracować w dużych zespołach badawczych. Co najważniejsze, wyniki badań zamieszczane są w bardzo dobrych czasopismach z listy JCR. Wartość merytoryczna osiągnięć naukowych potwierdza Jego liczącą się pozycję naukową oraz pełne kwalifikacje do samodzielnego prowadzenia działalności badawczej. Kandydat całkowicie spełnia kryterium dotyczące wykazania się istotną aktywnością naukową.

**Opinia w sprawie nadania panu dr. Hiroaki Taniguchi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o zdrowiu - wniosek końcowy**

Habilitant przedłożył osiągnięcie naukowe oparte na wynikach badań molekularnych, które zostało opublikowane jako cykl 5 publikacji naukowych. Osiągnięcie naukowe Kandydata jest w pełni nowatorskie. Dorobek naukowy dra Hiraoki Taniguchi jest znaczący i ponadprzeciętny.

Dorobek naukowy oraz inne aktywności dra Hiroaki Taniguchi są bardzo obszerne a prace naukowe mają znaczące i unikalne walory poznawcze jak i praktyczne. Pan dr H. Taniguchi jest naukowcem z pasją, w szczególności pasjonatem i ekspertem w dziedzinie transkryptomiki i roli układu proteasomu. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Habilitanta oceniam bardzo wysoko. Doskonałe przygotowanie warsztatowe, dyskusja uzyskanych wyników i wnioskowanie potwierdzają rozległą wiedzę Kandydata w zakresie reprezentowanej dyscypliny. W związku z tym stawiam wniosek o wyróżnienie osiągnięcia naukowego dra Hiroaki Taniguchi.

Osiągnięcie naukowe oraz całkowity dorobek Habilitanta we wszystkich obszarach Jego działalności spełnia ponadstandardowo wszystkie wymogi w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o zdrowiu. Moja recenzja jednoznacznie pozytywnie uzasadnia i rekomenduje dra Hiroaki Taniguchi do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

W związku z powyższym, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Nauk o Zdrowiu *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie dra Hiroaki Taniguchi do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Lublin, dnia 10. stycznia 2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Janusz Kocki