Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Lublin, dn. 01. 03. 2021 r.

Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne dr n. med. Annie Wardowskiej adiunkt Zakładu Embriologii Katedra Anatomii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Podstawowe dane o Kandydatce

Przebieg pracy zawodowej oraz posiadane dyplomy i stopnie naukowe

Dr n. med. Anna Wardowska ukończyła studia na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku w 2005 r. (kierunek: biotechnologia). Następnie odbyła dzienne studia doktoranckie w Zakładzie Histologii Katedry Histologii i Immunologii Akademii Medycznej w Gdańsku, uzyskując stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, specjalność immunologia, nadany w dniu 05.11.2009 r. uchwałą Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Odziałem Stomatologicznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Tytuł rozprawy doktorskiej brzmiał: „Immunomodulacyjne właściwości nowych pochodnych muramylodipeptydu (MDP) i tuftsyny".

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

W latach 2009-2010 Habilitantka pracowała jako asystent, a następnie – w latach 2010-2018 – jako adiunkt w Zakładzie Immunologii Klinicznej i Transplantologii Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od roku 2018 do chwili obecnej pozostaje zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Embriologii w Katedrze Anatomii Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr n. med. Anna Wardowska dotychczas nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Działalność naukowa

Dr n. med. Anna Wardowska jest doświadczonym badaczem o szerokich zainteresowaniach naukowych. Jej dorobek naukowy, wg analizy bibliometrycznej z dnia 11.08.2020 r., obejmuje publikacje naukowe o sumarycznej wartości **Impact Factor 81,941 oraz punktacji MNiSW równej 1517**. Kandydatka posiada ponadto w Swoim dorobku 5 zgłoszeń patentowych oraz 37 doniesień konferencyjnych – 13 międzynarodowych i 24 krajowych. Dr n. med. Anna Wardowska jest współautorką 3 pozycji książkowych, których tematyka ściśle koresponduje z głównymi nurtami badawczymi Autorki. **Liczba cytowań** według bazy Web of Science TM Core Collection (bez autocytowań) wynosi **217. Liczba cytowań** według bazy Scopus (bez autocytowań) wynosi **221**. **Indeks Hirscha**, zarówno według bazy Web of Science TM Core Collection, jak i według bazy Scopus wynosi **9**.

Poniżej skrótowo przedstawiam opis dorobku badawczego Kandydatki z pominięciem cyklu publikacji włączonych do ocenianego osiągnięcia naukowego.

Dr n. med. Anna Wardowska w Swoich badaniach szczególną uwagę poświęca analizie związków biologicznie czynnych, komórkom macierzystym o potencjalnym zastosowaniu w medycynie regeneracyjnej oraz limfocytom T regulatorowym w kontekście transplantacyjnym. W dotychczasowej

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

pracy naukowej Kandydatka miała okazję współuczestniczyć w pisaniu i realizowaniu licznych projektów, w tym badań wieloośrodkowych (m.in. REGENNOVA). Dzięki temu, w ramach interdyscyplinarnych i międzynarodowych zespołów badawczych, mogła współpracować z wieloma specjalistami z różnych dziedzin, m.in. chemii, biologii, biochemii, chirurgii czy biologii molekularnej.

Dorobek naukowy Habilitantki można podzielić na kilka grup tematycznych:

a) *Pochodne tuftsyny oraz MDP – badania funkcjonalne i immunologiczne*

Pracę naukową, która doprowadziła Habilitantkę do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych, Kandydatka rozpoczęła od badań związków będących pochodnymi muramylodipeptydu (MDP) i tuftsyny. Badania przeprowadzone na liniach komórkowych i krwi obwodowej osób zdrowych potwierdziły hipotezę, według której modyfikacje wyżej wymienionych związków biologicznie czynnych pozwalają na wytworzenie substancji o korzystniejszym działaniu immunomodulacyjnym. Wyselekcjonowane związki Autorka przebadała w mysim modelu ciężkiej infekcji bakteryjnej pod kątem ich potencjalnego zastosowania jako terapeutyków bądź substancji wzmacniających działanie innych leków przeciwbakteryjnych. Po otrzymaniu stopnia doktora kontynuowała badania nad pochodnymi MDP i tuftsyny, mi.in. w kontekście ich odziaływania na populację komórek dendrytycznych.

b) *Badania nowych peptydów – właściwości immunologiczne*

Pomimo przekierowania głównych zainteresowań naukowych w stronę procesów autoimmunizacyjnych, Autorka kontynuuje prace z obszaru analiz nowych związków biologicznie czynnych. Współpraca z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (Pracownia Analityki i Nanodiagnostyki Biochemicznej) oraz Międzyuczelnianym Wydziałem Biotechnologii (Zakład Enzymologii i Onkologii Molekularnej) zaowocowała pracą, w której opisano syntezę i właściwości przeciwnowotworowe nowych peptydowych analogów teta-defensyn. W wyniku realizacji projektu REGENNOVA otrzymano związek aktywny, którego

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

sekwencja została opracowana na podstawie struktury kompleksu ludzkiego receptora PDGFBB z białkiem PDGF (kod PDB:3MJG). Wykazano, że peptyd PDGF2 stymuluje już w niskich stężeniach proliferację ludzkich fibroblastów oraz keratynocytów. Model zwierzęcy wykazał, iż PDGF2 zawieszony w żelu poprawia parametry gojenia rany. Zastosowana u zwierząt formulacja żelu i peptydu stanowi zupełnie nowy produkt, który może być potencjalnie wykorzystany bezpośrednio w leczeniu ran u ludzi. Drugim ze związków badanych w konsorcjum REGENNOVA był heksapeptyd (RDKVYR) – immunofan – IM. Zaobserwowano aktywność pro-proliferacyjną tego związku oraz brak odziaływania cytotoksycznego w szerokim zakresie stężeń. Analizy molekularne i transkryptomiczne wskazały zwiększoną ekspresję genów związanych ze zjawiskiem demetylacji DNA oraz genów zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną. Na modelu mysim wykazano zasadność stosowania immunofanu, jako czynnika indukującego przyspieszone gojenie rany.

c) *Badania transkryptomiczne komórek skóry – regeneracja tkanek*

Kolejnym nurtem zainteresowań badawczych Habilitantki są badania transkryptomiczne komórek skóry w kontekście ich potencjalnego zastosowania w regeneracji tkanek. Autorka wykazała m. in., że znany inhibitor metylotransferazy DNA – zebularyna – pobudza procesy regeneracyjne w mysim modelu uszkodzenia tkanek – skóry. Zastosowano również łączoną terapię uszkodzonej tkanki podając jednocześnie zebularynę i aktywator transkrypcyjny – kwas retinowy. To połączenie związków biologicznie czynnych okazało się najkorzystniejszą kombinacją, wykazującą działanie pro-regeneracyjne. Autorka wraz z zespołem jako pierwsza wykazała efektywność działania zebularyny w procesach regeneracji tkanek.

W Swoich badaniach, Autorka poddała ocenie ekspresję 16 genów kodujących białka odpowiedzialne za metylację i demetylację DNA oraz modyfikację histonów. Badania wykazały, że komórki naskórka w zależności od warunków mogą diametralnie zmieniać status

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

epigenetyczny. Aktywacja komórek zachodząca w hodowli in vitro zmieniła ekspresję szeregu genów w ludzkich keratynocytach. Może to mieć duże znaczenie dla wykorzystania tych komórek w terapiach trudno gojących się ran.

d) *Badania komórek macierzystych – implikacje kliniczne*

W nurt badań proregeneracyjnych wpisują się prace nad komórkami macierzystymi i ich potencjalnym zastosowaniem klinicznym. Do prac oryginalnych z zakresu biologii komórek macierzystych należy publikacja powstała we współpracy z Genomics Centre, Genomics Medicine Ireland, Dublin oraz Heflin Center for Genomic Sciences, University of Alabama at Birmingham, USA. W tej pracy Autorzy przedstawili szeroką analizę transkryptomiczną i fenotypową komórek macierzystych tkanki tłuszczowej. Ważnym przesłaniem tej pracy jest wykazanie, że komórki macierzyste tkanki tłuszczowej od pacjentów onkologicznych i pacjentów chirurgii plastycznej nie wykazują istotnych różnic biologicznych i transkryptomicznych. Daje to możliwości przyszłościowego przeszczepiania autologicznych komórek macierzystych pacjentom onkologicznym w terapiach rekonstrukcji i regeneracji tkanek. W aspekcie laboratoryjnym, Autorom udało się wykazać, że hodowla macierzystych komórek tkanki tłuszczowej (ASC) do 6. pasażu nie ma istotnego wpływu na profil transkryptomiczny, immunofenotyp i potencjał do różnicowania tych komórek. Wszystkie te wyniki dają nadzieję na zastosowanie ASC w terapiach rekonstrukcyjnych u pacjentów onkologicznych (np. po mastektomii).

Kolejna praca, podejmująca temat mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC), powstała w wyniku współpracy z Katedrą i Kliniką Neurologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i dotyczyła badań u chorych po przebytym udarze. Wykazano, że MSC te ulegają aktywacji i uwalnianiu podczas udaru niedokrwiennego mózgu, czemu towarzyszy zwiększenie wydzielania enzymu – enolazy specyficznej dla neuronów (NSE - Neuron specific

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

enolase). Szeroki panel doświadczalny, obejmujący analizy cytometryczne, testy ELISA oraz techniki obrazowania mózgu, pozwolił na wyciągnięcie szeregu wniosków. Wykazano bowiem, że komórki mezenchymalne uwalniane i aktywowane w trakcie udaru mózgu, przedostają się w niewielkiej liczbie do krwi obwodowej, co umożliwia ich analizę. Ponadto, Autorom udało się wskazać enzym NSE jako potencjalny marker prognostyczny udaru mózgu.

e) *Biologia i właściwości limfocytów T regulatorowych (Treg) w transplantologii*

Pracując w Zakładzie Immunologii Klinicznej i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Habilitantka była również zaangażowana w badania związane z biologią i potencjalnym zastosowaniem klinicznym limfocytów T regulatorowych w transplantologii. Dzięki współpracy naukowców z Transplantation Research and Immunology Group (TRIG), Nuffield Department of Surgery Uniwersytetu Oksfordzkiego, Dr n. med. Anna Wardowska przeprowadziła retrospektywną analizę wpływu starzenia układu immunologicznego (tzw. immunosenescencji) u biorców nerki na ryzyko ostrego odrzucania alloprzeszczepu. Otrzymane dane wykazały, że biorcy nerki po 60 r.ż., bez epizodów ostrego odrzucania, wykazywali obniżenie aktywności układu immunologicznego, charakteryzujące się zmniejszoną liczbą limfocytów CD28+, słabszą proliferacją limfocytów CD4+ oraz skróconymi telomerami w tych komórkach. U osób młodych (poniżej 60 r.ż.) nie zaobserwowano takiej zależności. Na tej podstawie wysunięto wniosek, że zjawisko immunosenescencji znacząco wpływa na zmniejszenie ryzyka reakcji immunologicznej w odpowiedzi na alogeniczny przeszczep nerki.

W ramach projektów transplantologicznych, w wielodyscyplinarnych zespołach badawczych, Dr n. med. Anna Wardowska opracowała efektywny model przeszczepu skórnego u myszy, który może stanowić bazę metodologiczną dla wszystkich naukowców rozpoczynających

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

badania na mysich modelach przeszczepów narządowych, ze względu na dokładny opis wykonywanych procedur poparty dokumentacją fotograficzną.

Projekty naukowe

Dr n. med. Anna Wardowska pełniła rolę Kierownika jednego projektu naukowego, finansowanego przez narodowe Centrum Nauki, pt. „Zmiany epigenetyczne w toczniu rumieniowatym trzewnym - znaczenie metylacji DNA" (grant Sonata nr 2012/05/D/NZ5/01224, realizowany w latach 2013-2018). Dr n. med. Anna Wardowska była wykonawcą 9 zakończonych projektów krajowych oraz międzynarodowych, a obecnie realizuje 4 kolejne granty, w tym jeden we współpracy z Uniwersytetem w Oksfordzie. Kandydatka jest członkiem konsorcjum naukowego REGENNOVA, powstałego w ramach współpracy i realizacji grantu NCBR STRATEGMED I „Nowe technologie farmakologicznej stymulacji regeneracji" (skład Konsorcjum: Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Gdański, Politechnika Gdańska, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie, ProScience Polska, MedVentures; charakter udziału: wykonawca zadań z ramienia Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego) oraz konsorcjum naukowego BIONANOVA, powstałego w ramach grantu NCBiR TECHMATSTRATEG II „Systemy nowej generacji dostarczania molekuł bioaktywnych w syntetyzowanych chemicznie i poddanych inżynierii genetycznej nanobiomateriałach" (skład Konsorcjum: Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Gdański, Politechnika Gdańska, Innovabion Sp. z o.o.; charakter udziału: wykonawca zadania badawczego WP9 z ramienia Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego).

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Szkolenia i staże naukowe

Dr n. med. Anna Wardowska regularnie poszerza Swoją wiedzę oraz warsztat badawczy, uczestnicząc w szkoleniach i kursach, m.in. z zakresu cytometrii przepływowej, mikroskopii konfokalnej, metod biologii molekularnej czy z zasad wykorzystywania zwierząt do celów naukowych. Kandydatka odbyła dotychczas dwa staże naukowe, w tym jeden zagraniczny.

Działalność dydaktyczna

Dr n. med. Anna Wardowska od 2005 r. bierze czynny udział w kształceniu studentów. Początkowo nauczanym przedmiotem była histologia z cytofizjologią, następnie immunologia i immunopatologia laboratoryjna, a obecnie embriologia. Kandydatka prowadzi zajęcia dla kierunku lekarskiego zarówno w języku polskim, jak i angielskim oraz dla studentów położnictwa. Przed rokiem 2018 nauczała również studentów kierunku analityka medyczna oraz zdrowie publiczne. Dr n. med. Anna Wardowska była opiekunem jednej pracy magisterskiej, zatytułowanej „Analiza fenotypowa limfocytów B u pacjentów z toczniem rumieniowatym trzewnym".

Działalność organizacyjna i popularyzująca naukę, członkostwo w towarzystwach naukowych

Dr n. med. Anna Wardowska uczestniczyła w organizacji XIV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (Gdańsk, 16-18.06.2011 r.) oraz XIII Międzynarodowego Kongresu Towarzystwa Histochemii i Cytochemii „ICHC2008" (Gdańsk, 23-28.08.2008 r.). Kandydatka brała czynny udział w Medycznym Dniu Nauki, organizując stoisko popularnonaukowe dla młodzieży „Nowoczesne terapie biologiczne" (Gdańsk, 26.05.2017 r.). W roku 2016 została koordynatorem

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

naukowym Projektu Zdolni z Pomorza, przeznaczonego dla uczniów szkół ponadgimnazjalnych, realizowanego w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Pomorskiego 2016-2021.

Dr n. med. Anna Wardowska jest Członkiem czterech towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Międzynarodowego Towarzystwa Inżynierii Tkankowej i Medycyny Regeneracyjnej – TERMIS, Europejskiego Towarzystwa Transplantacyjnego – ESOT oraz Polskiego Towarzystwa Histochemii i Cytochemii.

Nagrody i wyróżnienia

Dr n. med. Anna Wardowska za Swoją działalność otrzymała liczne nagrody, w tym przyznawane przez JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz za prace, prezentowane podczas konferencji naukowych. Na szczególną uwagę zasługuje nagroda Europejskiego Towarzystwa Transplantacyjnego – 2010 ESOT Basic Science Travel Grant, stanowiąca wyraz uznania dokonań Kandydatki na arenie międzynarodowej.

Plany naukowe

Plany naukowe dr n. med. Anny Wardowskiej związane są z dalszym badaniem zjawisk molekularnych w komórkach układu immunologicznego w przebiegu tocznia rumieniowatego trzewnego. Głównym celem przyszłych badań jest bliższe poznanie mechanizmów epigenetycznych związanych z obserwowanymi w toczniu zmianami patologicznymi. Wśród zjawisk wzbudzających największe zainteresowanie Kandydatki znajdują się modyfikacje epigentyczne RNA, wchodzące w zakres epitranskryptomiki oraz badania w celu precyzyjnego określenia sposobu epigenetycznej regulacji ekspresji genów w komórkach dendrytycznych pacjentów z toczniem.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Przedstawienie informacji o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowania habilitacyjnego (zgodnie z art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668 ze zm.) - Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego

Art. 219. 1. Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1) posiada stopień doktora;

2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:

a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej ust. 2 pkt 2 lit. a, lub

b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej ust. 2 pkt 2 lit. b, lub

c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

2. Osiągnięcie, o którym mowa w ust. 1 pkt 2, może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Informacje o ocenianych osiągnięciach naukowych w świetle art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

Osiągnięcie naukowe, zatytułowane „**Molekularne i epigenetyczne podłoże tocznia rumieniowatego trzewnego – wybrane aspekty biologii komórek dendrytycznych i limfocytów B**" stanowi zbiór czterech powiązanych tematycznie publikacji, zawierający trzy oryginalne prace i jedną pracę przeglądową. Wszystkie pozycje zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), o łącznej wartości Impact Factor, wynoszącej **14,391** oraz punktacji MNiSW równej **320**. Celem przedstawionego osiągnięcia naukowego było poznanie i scharakteryzowanie zmian fenotypowych, molekularnych i epigenetycznych, prowadzących do zmienionej aktywności komórek dendrytycznych i limfocytów B w toczniu rumieniowatym trzewnym oraz próba oceny wpływu tych zmian na progresję choroby. Udział dr n. med. Anny Wardowskiej w powstaniu każdej z powyższych prac jest niepodważalny; Kandydatka odpowiadała za korespondencję wydawniczą, była głównym pomysłodawcą oraz wykonawcą badań, a także autorką manuskryptów, co poświadczone zostało przez pozostałych współautorów wymienionych publikacji. Pozycje te powstały w wyniku realizacji projektu badawczego, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki nr 2012/05/D/NZ5/01224, którego Dr n. med. Anna Wardowska była kierownikiem.

Publikacje, zaliczone do osiągniecia naukowego to:

1. *Wardowska A.*, *Komorniczak M., Bułło-Piontecka B., Dębska-Ślizień M.A., Pikuła M. Transcriptomic and Epigenetic Alterations in Dendritic Cells Correspond With Chronic Kidney Disease in Lupus Nephritis. Front Immunol. 2019 Aug 27;10:2026. doi: 10.3389/fimmu.2019.02026. eCollection 2019. LICZBA CYTOWAŃ: 7; IF=5,085; PK MNiSW=140*

2. *Wardowska A.*, *Komorniczak M., Skoniecka A., Bułło-Piontecka B., Lisowska K.A., Dębska-Ślizień M.A., Pikuła M. Alterations in peripheral blood B cells in systemic lupus erythematosus patients. Int. Immunopharm. 2020 June, 83, 106451; doi:10.1016/j.intimp.2020.106451; IF=3,943; PK MNiSW=70*

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

3. *Wardowska A.*, *Smoleńska Ż., Lisowska K.A., Zdrojewski Z., Pikuła M. Dendritic cells' characteristics in patients with treated systemic lupus erythematosus. Acta Biochim Pol. 2020 Jul 30. doi: 10.18388/abp.2020_5416; IF=1,420; PK MNiSW=40*

4. *Wardowska A.* *The epigenetic face of lupus: Focus on antigen-presenting cells. Int. Immunopharm. 2020 Feb 8;81:106262; doi:10.1016/j.intimp.2020.106262; IF=3,943; PK=70*

Ad. 1. W publikacji przedstawiono nowe dane, dotyczące roli komórek dendrytycznych w indukcji i rozwoju postaci nerkowej tocznia rumieniowatego układowego (SLE). Zaobserwowane w prezentowanych wynikach analiz cytometrycznych zmiany zawartości krążących plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (pDC) były wyraźnie powiązane z progresją zaburzeń funkcji nerek. Na tej podstawie Autorka wnioskuje, że zmniejszony odsetek pDC we krwi obwodowej może stanowić praktyczną i wygodną metodę zarówno diagnozowania, jak i monitorowania przewlekłej choroby nerek (CKD). Na podstawie przeprowadzonych analiz, wydaje się, że poziom ekspresji IRF1 (ang. interferon regulatory factor 1) mógłby być potencjalnie wykorzystywany jako czynnik prognostyczny niewydolności nerek. Ponowny wzrost ekspresji tego czynnika w mieloidalnych komórkach dendrytycznych (mDC) pacjentów w ostatnich stadiach CDK, mógłby z kolei stanowić korzystną alternatywę dla obecnie stosowanych w niewydolności nerek inwazyjnych metod diagnostycznych, m.in. biopsji. Warto nadmienić również istotne zmiany w markerach epigenetycznych, w tym zmiany potranslacyjne histonu H3, które mogłyby stać się wskaźnikiem rozregulowania układu immunologicznego w toczniu nerkowym, a w konsekwencji – czynnikiem prognostycznym progresji dysfunkcji nerek. Reasumując, w opisanych wynikać można znaleźć wiele potencjalnych nowych biomarkerów indukcji i rozwoju tocznia nerkowego, co potwierdza tezę na temat istotnej roli genetyki i epigenetyki w indukcji oraz podtrzymaniu procesów autoimmunizacyjnych.

Ad. 2. W pracy tej szczególną uwagę Dr n. med. Anna Wardowska poświęciła pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu tocznia. Uzyskane wyniki wskazują na znaczne zmiany w dystrybucji

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

subpopulacji limfocytów B krwi obwodowej, z podkreśleniem zmian w ilości przejściowych limfocytów B (CD38+) oraz „dojrzałych" i „niedojrzałych" limfocytów B. Również zmiany obejmujące profil ekspresji genów oraz poziomy cytokin i chemokin wskazywały na związek z przebiegiem choroby i jej natężeniem. Znacząco odmienny wzorzec ekspresji genów, obejmujący głównie wzrost transkrypcji czynników regulujących odpowiedź immunologiczną oraz metylację DNA, mogą stanowić podstawę do opracowania bardziej precyzyjnych metod monitorowania pacjentów z nerkową odmianą tocznia. W chwili obecnej podstawowe monitorowanie pacjentów z toczeniem nerkowym odbywa się z wykorzystaniem krwi obwodowej i moczu. Często analizy te są niewystarczające, ze względu na subtelne zmiany towarzyszące procesom zapalnym w nerkach. Dlatego też wszyscy pacjenci z diagnozą SLE powinni być ocenieni pod kątem zajęcia nerek już przy pierwszej diagnozie, jak również przy kolejnych, mimo braku objawów nerkowych. W wielu przypadkach późna diagnoza wymaga nie tylko analizy krwi i moczu, ale również inwazyjnej biopsji nerek. Zatem analiza limfocytów B krwi obwodowej mogłaby pozwolić na monitorowanie pacjentów z nerkową odmianą tocznia. Ponadto w tej pracy Autorka udokumentowała zasadność wykonywania badań podstawowych poprzedzających wprowadzanie nowych terapii w warunkach klinicznych. Dogłębne poznanie mechanizmów molekularnych warunkujących przebieg choroby pozwolić może na wypracowanie lepszych i bardziej efektywnych terapii celowanych, z ograniczoną ilością niepożądanych efektów ubocznych.

Ad. 3. Wyniki zaprezentowane w trzeciej publikacji potwierdzają istotne zaburzenia w funkcjonowaniu komórek dendrytycznych w SLE. Istotne wnioski z tej pracy dotyczą roli mDC, którym większość badaczy poświęca nieco mniej uwagi niż pDC. Uzyskane wyniki pozwalają sądzić, że mDC u chorych na SLE charakteryzują się zwiększoną ekspresją APRIL, E2-2, MBD2 czy PD-L1. Co istotne, wartości te korelowały ze stężeniem przeciwciał anty-dsDNA, stężeniem cząsteczek układu dopełniacza w surowicy czy wolną formą receptorów dla cytokin. Mimo niedużej grupy badanej udało się wykazać znaczące zmiany pomiędzy badanymi parametrami, co wskazuje na zasadność kontynuacji badań

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

molekularnych, dotyczących komórek dendrytycznych w SLE. Może się to istotnie przyczynić nie tylko do zrozumienia złożonego podłoża genetycznego i epigenetycznego SLE, ale również umożliwić próby zastosowania nowych, bardziej skutecznych metod leczenia.

Ad. 4. Publikacja ta stanowi przegląd piśmiennictwa, podejmującego temat zmian epigenetycznych w przebiegu tocznia, ze szczególnym uwzględnieniem komórek prezentujących antygen (APC). Praca ta stanowi swoiste podsumowanie całego osiągnięcia habilitacyjnego, gdyż wcześniejsze badania Dr n. med. Anny Wardowskiej znacząco przyczyniły się do jej powstania. W opisywanej pracy dokonano szczegółowej charakterystyki mechanizmów triady epigenetycznej, obejmującej metylację DNA, potranslacyjne modyfikacje histonów oraz obecność niekodujących RNA. Podsumowano również dostępne dane, dotyczące modyfikacji epigenetycznych zidentyfikowanych w przebiegu SLE. W zasadniczej części Autorka skupiła się na komórkach prezentujących antygen, z wyróżnieniem monocytów/makrofagów, komórek dendrytycznych oraz limfocytów B. Dr n. med. Anna Wardowska podsumowała doniesienia o stosowanych obecnie lekach epigenetycznych, wskazując na rosnące zainteresowanie tą dziedziną terapii.

Reasumując, prezentowany cykl prac opisuje zmiany molekularne, w tym epigenetyczne, i fenotypowe komórek immunologicznych zaangażowanych w indukcję i progresję SLE. Podjęcie tematu znaczenia zmian epigenetycznych i fenotypowych w komórkach dendrytycznych było odpowiedzą na brak takich danych w dostępnej literaturze naukowej. Pierwsza praca oryginalna z cyklu habilitacyjnego jest pionierskim doniesieniem literaturowym dotyczącym wzorca epigenetycznego komórek dendrytycznych w SLE, ze szczególnym uwzględnieniem jego nerkowej odmiany. Pozostałe prace wpisują się w nurt równie pionierskich prac nad krążącymi komórkami immunologicznymi (pDC, mDC i limfocytami B) jako potencjalnym źródłem zarówno nowych biomarkerów, jak też innowacyjnych punktów uchwytu dla terapii epigenetycznych. Wartością dodaną przedstawionego cyklu jest stworzenie alternatywy dla obecnie stosowanych metod diagnostyki i monitorowania pacjentów cierpiących na SLE, ze szczególnym

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

Prof. Ewelina Grywalska M.D., Ph.D.

Department of Clinical Immunology
Faculty of Medicine
Medical University of Lublin
4a Chodzki St.
20-093 Lublin, POLAND
tel. +48 814486420, +48533754455
e-mail: ewelina.grywalska@gmail.com
fax. +48 814486421

uwzględnieniem pacjentów z nefropatią toczniową. Prace oryginalne stanowią doskonałe źródło informacji zarówno dla klinicystów, jak i dla naukowców, badających mechanizmy leżące u podstaw zjawisk autoimmunologicznych. Autorska praca poglądowa natomiast doskonale wskazuje kierunek dalszych badań, mogący w istotny sposób przyczynić się do poprawy jakości życia chorych na SLE oraz otwierający drogę do kolejnych odkryć naukowych z zakresu epigenetyki w chorobach autoimmunizacyjnych.

Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę zakres badań i wartość wyników osiągnięcia naukowego oraz dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczne i działalność organizacyjną Dr n. med. Anny Wardowskiej uważam, że spełnione zostały całkowicie kryteria, stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668 ze zm.

W związku z tym, z pełnym przekonaniem popieram wniosek o nadanie Dr n. med. Annie Wardowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Ponadto, mając na uwadze pionierski charakter prowadzonych badań, ich użyteczność prognostyczną i kliniczną, wnioskuję do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie osiągnięcia naukowego Habilitantki.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska
Ewelina Grywalska
specjalista immunologii klinicznej
numer prawa wykonywania zawodu lekarza
-2530302-