



Katedra i Zakład Patofizjologii
UNIwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin
tel. +48 81 448 65 00

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Bełtowski
Katedra i Zakład Patofizjologii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8b
20-090 Lublin
Tel. 081 448 65 00
e-mail: jerzy.beltowski@umlub.pl

Lublin, 23 lipiec 2022

RECENZJA

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO DR. JACKA PIOTRA JASIECKIEGO

oraz całokształtu dorobku naukowego wykonana w związku z postępowaniem w sprawie
nadania stopnia doktora habilitowanego

1. Informacje podstawowe

Doktor Jacek Jasiecki jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2000 roku ukończył studia i uzyskał stopień magistra biotechnologii na Międzywydziałowym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii uzyskał w listopadzie 2005 roku w Instytucie Biologii Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego na podstawie rozprawy doktorskiej pt. Regulacja ekspresji genów przez poliadenylację RNA w komórkach *Escherichia coli*.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe pt. „**Butyrylocholinoesteraza – badanie aktywności enzymatycznej, polimorfizm genu *BCHE* i rola w patogenezie choroby Alzheimera**” stanowi cykl powiązanych tematycznie sześciu publikacji (cztery prace oryginalne oraz dwie prace przeglądowe). Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora. We wszystkich publikacjach dr Jasiecki jest autorem korespondencyjnym, a w pięciu

pracach pierwszym autorem. Oświadczenia habilitanta przedstawiające jego wkład w poszczególne publikacje i oświadczenia poszczególnych współautorów opisujące charakter ich udziału wskazują jednoznacznie, że dr Jasiocki inicjował badania, był ich głównym wykonawcą, jak również pisał pierwsze wersje publikacji i prowadził korespondencję z redaktorami czasopism. Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 23,926, a punktacja MEiN 550. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

- 1) Jońca J, Żuk M, Wasąg B, Janaszak-Jasiocka A, Lewandowski K, Wielgomas B, Waleron K, Jasiocki J. New Insights into Butyrylcholinesterase Activity Assay: Serum Dilution Factor as a Crucial Parameter. PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0139480. doi: 10.1371/journal.pone.0139480.
- 2) Jasiocki J, Jońca J, Żuk M, Szczoczarz A, Janaszak-Jasiocka A, Lewandowski K, Waleron K, Wasąg B. Activity and polymorphisms of butyrylcholinesterase in a Polish population. Chem Biol Interact. 2016 Nov 25;259(Pt B):70-77. doi: 10.1016/j.cbi.2016.04.030.
- 3) Jasiocki J, Limon-Sztencel A, Żuk M, Chmara M, Cysewski D, Limon J, Wasąg B. Synergy between the alteration in the N-terminal region of butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset Alzheimer's disease. Sci Rep. 2019 Mar 26;9(1):5223. doi: 10.1038/s41598-019-41578-3
- 4) Jasiocki J, Żuk M, Krawczyńska N, Jońca J, Szczoczarz A, Lewandowski K, Waleron K, Wasąg B. Haplotypes of butyrylcholinesterase K-variant and their influence on the enzyme activity. Chem Biol Interact. 2019 Jul 1;307:154-157. doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.007
- 5) Jasiocki J, Wasąg B. Butyrylcholinesterase Protein Ends in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease-Could *BCHE* Genotyping Be Helpful in Alzheimer's Therapy? Biomolecules. 2019 Oct 9;9(10):592. doi: 10.3390/biom9100592.
- 6) Jasiocki J, Targońska M, Wasąg B. The Role of Butyrylcholinesterase and Iron in the Regulation of Cholinergic Network and Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Feb 18;22(4):2033. doi: 10.3390/ijms22042033

Tematyka publikacji dotyczy charakterystyki butyrylocholinoesterazy (BChE) – enzymu hydrolizującego wiązania estrowe wielu związków odgrywającego istotną rolę w ochronie przed związkami toksycznymi.

W pracy nr. 1 wykazano, że istnieje zależność aktywności BChE od stopnia rozcieńczenia surowicy, co wskazuje, że należy ujednoczyć sposób przygotowania próbek do badań w różnych laboratoriach w celu zwiększenia wiarygodności wyników.

W pracy nr. 2 badano wpływ wariantów polimorficznych BChE wpływających na poziom ekspresji i aktywność enzymu. Dokonano pomiaru aktywności enzymu u 1200 osób w populacji polskiej. Badano również stopień hamowania enzymu przez dibukainę i fluorek sodu w celu określenia wartości parametrów DN i FN. Następnie sekwencjonowano gen kodujący BChE u osób, u których aktywność enzymu znacznie odbiegała od średniej (poniżej 2000 U/L lub powyżej 5745 U/L) oraz u osób z obniżonymi wartościami DN i FN. Wykazano, że częstość

występowania poszczególnych wariantów fenotypowych jest podobna do częstości występowania tych wariantów w innych populacjach kaukaskich. Wykazano, że połowa osób z niską aktywnością BChE miała mutację w 5'UTR (32G/A), intronie 2 (c.1518-121T/C) lub eksonie 4 (c.1699G/A), mutacja wariantu K). Udowodniono, że opracowany przez autora test szybkiego fenotypowania BChE z użyciem czytnika mikroplątek jest wiarygodną metodą identyfikacji wariantów atypowego i fluorkowego. Metoda fenotypowania jest w 100% zgodna z genotypem.

W pracy nr. 3 badano zależność między polimorfizmem BChE a występowaniem choroby Alzheimera. Wykazano zależność między występowaniem choroby Alzheimera a wariantem K3. Stwierdzono ponadto efekt synergistyczny wariantu K3 BChE oraz wariantu 4 apolipoproteiny E u pacjentów z chorobą Alzheimera o późnym początku. Co istotne, w badanej grupie u wszystkich pacjentów z wariantem K3 BChE oraz apoE4 występowała choroba Alzheimera. Analizując sekwencję genu kodującego BChE metodami bioinformatycznymi wykazano, że istnieje prawdopodobieństwo istnienia dodatkowego miejsca startu translacji w taki sposób, aby substytucja w 5'UTR znajdująca się 32 nukleotydy powyżej 28-aminokwasowego peptydu sygnałowego znalazła się w obrębie syntetyzowanego białka. W celu weryfikacji tej hipotezy oczyszczono BChE z surowicy osób homozygotycznych względem tego wariantu i poddano je analizie metodą spektrometrii mas. Potwierdzono, że białko BChE może występować w formie wydłużonej z 69- zamiast 28-aminokwasową sekwencją sygnałową (wariant N-BChE). Wysłunięto też przypuszczenie, że taka wydłużona forma enzymu może mieć znaczenie w patogenezie choroby Alzheimera.

W pracy nr. 4 badano wpływ wariantu K BChE (c.1699G/A, p.A539T) na aktywność enzymatyczną. Wariant ten stanowi substytucja w domenie tetrameryzacji i jest najczęstszym wariantem genetycznym BChE. Wykazano istnienie wariantów K w 3 konfiguracjach: K1, K2 i K3. Wariant K1 stanowi izolowana mutacja c.1699G/A, K2 to wariant z dodatkową substytucją D (rs.1799807), a K3 z dodatkowymi substytucjami w 5'UTR i intronie 2. Wykazano, że tylko osoby z dodatkowymi substytucjami czyli wariantami K2 i K3 mają jednocześnie obniżoną aktywność BChE w surowicy. Przedstawione w pracy wyniki przyczyniają się do wyjaśnienia kontrowersyjnych wyników wcześniejszych badań na temat wpływu wariantu K na stężenie i aktywność BChE w surowicy.

Praca nr. 5 to zasadniczo praca przeglądowa poświęcona analizie związku genotypu BChE z chorobą Alzheimera oraz wrażliwością pacjentów na leczenie inhibitorami cholinesterazy. W pracy tej przedstawiono też wyniki analizy bioinformatycznej sekwencji genu BChE u różnych gatunków. Wykazano, że wydłużona forma sekwencji sygnałowej jest konserwowana ewolucyjnie. Obecność tyrozyny w pozycji 31 białka N-BChE jest charakterystyczna dla wszystkich gatunków ssaków naczelnych z wyjątkiem człowieka, u którego w pozycji tej występuje cysteina dająca możliwość tworzenia dodatkowych mostków disiarczkowych. W pracy tej autor omawia też wyniki badań wskazujących, że niska aktywność BChE zwiększa wrażliwość pacjentów na leczenie inhibitorami cholinesterazy – terapia taka może negatywnie wpływać na funkcje poznawcze w wyniku nadmiernego wzrostu stężenia acetylocholinyl. Wysłunięto przypuszczenie, że pacjenci z wariantem K3 mogą wymagać stosowania mniejszych dawek tych inhibitorów.

W pracy nr 6 autor przeanalizował zależność między BChE a znaczeniem jonów żelaza w patogenezie choroby Alzheimera. Zwrócono uwagę na fakt, że aktywność BChE koreluje z ilością erytrocytów we krwi a zatem być może również z poziomem żelaza. Postawiono hipotezę, że podwyższone stężenie jonów żelaza w astrocytach związane z procesem starzenia i związaną z nim reakcją zapalną („inflammaging”) może prowadzić do wzrostu ekspresji BChE przyczyniającego się do spadku poziomu acetylocholinyl.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Habilitanta obejmuje oryginalne i wartościowe wyniki. Szczególnie istotne osiągnięcia to: 1) opracowanie metodyki oznaczania aktywności BChE i identyfikacji wariantów fenotypowych enzymu, 2) określenie charakterystyki genetycznej i fenotypowej BChE w dużej grupie osób w populacji polskiej, 3) identyfikacja wariantów K1, K2 i K3 oraz ich wpływu na aktywność enzymu, 4) wykazanie związku wariantów genetycznych/fenotypowych BChE z chorobą Alzheimera, 5) hipoteza alternatywnego miejsca startu translacji (wariant N-BChE) oraz wykonanie pierwszych badań w celu weryfikacji eksperymentalnej tej hipotezy. Habilitant wykazał się inicjatywą i pomysłowością zarówno w planowaniu jak i realizacji prac. Na podkreślenie zasługuje fakt, że badania te były w znacznym stopniu finansowane w ramach projektu KNOW, którego kierownikiem był Habilitant. Wyniki prac stanowiących osiągnięcie naukowe otwierają też perspektywy dalszych badań w zakresie: 1) potwierdzenia istnienia wariantu N-BChE i ewentualnie jego związku z różnymi chorobami, 2) badania zależności między wariantami BChE

a skutecznością i bezpieczeństwem leczenia choroby Alzheimera, 3) zależności ekspresji i aktywności BChE oraz metabolizmu jonów żelaza, 4) badań nt. związku między aktywnością i wariantami BChE a rozwojem innych chorób.

Należy też jednak zwrócić uwagę na słabsze strony przedstawionego osiągnięcia naukowego. Sumaryczne wskaźniki bibliometryczne cyklu publikacji (np. IF ok. 23) są znaczące, ale nie są szczególnie imponujące. Chociaż 2 prace przeglądowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zawierają pewne oryginalne analizy autora, jedynie 4 prace o łącznym IF ok. 13 są pracami ściśle oryginalnymi. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego powstawały na przestrzeni stosunkowo długiego okresu czasu (6 lat), co średnio stanowi zaledwie 1 pracę na półtora roku i świadczy o niezbyt intensywnej aktywności naukowej Habilitanta.

3. Ocena dorobku naukowego

Na pozostały dorobek publikacyjny habilitanta składa się:

- 1) Przed uzyskaniem stopnia doktora: 4 prace oryginalne o łącznym IF 15,187 i punktacji MEiN 63 oraz 8 streszczeń zjazdowych (w tym 3 na zjazdach zagranicznych).
- 2) Po uzyskaniu stopnia doktora: 4 prace oryginalne i jeden opis przypadku o łącznym IF 15,573 i punktacji MEiN 380 i 9 streszczeń zjazdowych (w tym 2 na zjazdach zagranicznych).

Prace habilitanta były cytowane łącznie 211 razy wg. bazy Scopus i 187 razy wg. bazy Web of Science (dane z dnia 6.10.2021). Indeks Hirsha wynosi 8. Jedna z publikacji została wyróżniona nagrodą Polskiego Towarzystwa Biochemicznego im. Jakuba Parnasa za najlepszą pracę doświadczalną z zakresu biochemii lub biologii molekularnej wykonaną w całości na terenie Polski w 2003 roku. Spośród 17 doniesień zjazdowych 2 były prezentowane w formie ustnej i kolejne 2 jako wykłady plenarne.

Tematyka prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora obejmuje biologię molekularną bakterii, badania dotyczące BChE które nie weszły w skład osiągnięcia naukowego, opis przypadku (identyfikacja wariantu molekularnego zespołu Cornelia de Lange). Na podkreślenie zasługuje praca opublikowana w BMC Genomics w 2013 roku, w której

przedstawiono zastosowanie nowej endonukleazy w tworzeniu bibliotek DNA. Aktywność naukowa Habilitanta w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nie była zbyt intensywna; w latach 2006-2021 ukazało się zaledwie 5 publikacji (nie licząc prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego), w tym ani jedna w okresie 2007-2012 (6 lat) oraz 2014-2018 (5 lat). W autoreferacie nie przedstawiono przyczyn tak długich przerw w aktywności publikacyjnej. Również pobyt na stażu w Kanadzie zaowocował jedynie doniesieniami zjazdowymi, a nie publikacjami.

Habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej uczelni. Dr Jasiocki odbył staż podoktorski na Uniwersytecie w Calgary w latach 2006-2008, gdzie zajmował się badaniem procesu transpozycji intronów grupy II. W ramach projektów realizowanych w Uniwersytecie Gdańskim brał udział w opracowaniu metody uzyskiwania rekombinowanej BChE w mikroorganizmach, która stała się przedmiotem jednego krajowego i jednego europejskiego zgłoszenia patentowego. Metoda ta może znaleźć zastosowanie w produkcji BChE w celu leczenia zatruć związkami fosforoorganicznymi. Badania wariantu N-BChE zostały wykonane w Środowiskowym Laboratorium Spektrometrii Mas Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie.

Habilitant brał udział w realizacji 2 projektów badawczych przed uzyskaniem stopnia doktora (w tym był wykonawcą grantu promotorskiego) oraz 6 po uzyskaniu stopnia doktora (w tym grant rozwojowy NCBiR, grant NCN „Miniatura”, projekt z programu Inkubator Innowacyjności, projekt NCN z programu OPUS, projekt KNOW). Był kierownikiem 4 projektów badawczych. Świadczy to o umiejętności pozyskiwania środków na badania oraz kierowania zespołem badawczym. Dr Jasiocki nie brał udziału w realizacji międzynarodowych projektów badawczych.

4. Ocena aktywności dydaktycznej i organizacyjnej

W ramach działalności dydaktycznej dr Jasiocki był opiekunem 12 prac magisterskich. Z autoreferatu nie wynika jednak, aby był on promotorem tych prac ani na czym polegała jego rola jako opiekuna. Od 2009 roku prowadzi zajęcia laboratoryjne w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z przedmiotu mikrobiologia dla studentów Wydziału Farmacji oraz ćwiczenia z przedmiotu biologia molekularna dla studentów analityki medycznej. Przygotował i prowadzi

cykl wykładów z biologii molekularnej dla studentów analityki medycznej oraz zajęcia fakultatywne z przedmiotu biotechnologia farmaceutyczna dla studentów kierunku farmacja.


Dr Jasiocki uzyskał kilka nagród i wyróżnień, w tym 2 nagrody naukowe Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 2 nagrody za najlepszy poster na konferencjach, nagrodę Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetycznego za najlepsze prace wykonane w polskich placówkach badawczych.

Dr Jasiocki nie brał udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji. Nie jest członkiem towarzystwa naukowych. Nie jest członkiem komitetów redakcyjnych ani rad naukowych czasopism. Był recenzentem 14 prac w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Nie brał udziału w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań naukowych. Jest współautorem jednego krajowego o jednego europejskiego zgłoszenia patentowego.

5. Wnioski końcowe

W mojej ocenie Habilitant wniósł znaczący wkład w rozwój nauk biologicznych i medycznych poprzez poszerzenie wiedzy na temat genetyki i biochemii butyrylocholinesterazy. Uzyskane wyniki przedstawione w pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego są oryginalne oraz otwierają perspektywy dalszych badań na ten temat. Badania nad otrzymywaniem rekombinowanej BChE w mikroorganizmach mogą znaleźć zastosowanie praktyczne i zostać wdrożone do działalności gospodarczej. Habilitant wykazuje się samodzielnością i dojrzałością w prowadzeniu badań. Posiada potwierdzone sukcesami doświadczenie w zakresie pozyskiwania środków finansowych na badania. Pomimo niezbyt intensywnej dotychczasowej aktywności naukowej habilitanta oceniam, że posiada on kwalifikacje aby stać się samodzielnym pracownikiem naukowym.

Na podstawie analizy cyklu powiązanych tematycznie prac przedstawionego jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym i analizy całego dorobku naukowego, aktywności dydaktycznej o organizacyjnej stwierdzam, że dr Jacek Jasiocki spełnia wszystkie warunki określone w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. i wnioskuję o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego zgodnie z trybem przewidzianym w art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy.


Prof. dr hab. n. med. Jerzy Bektowski
lekarz chorób wewnętrznych
Nr Prawa Wyk. Zawodu
8392495

