

Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
KATEDRA I ZAKŁAD IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

ul. Chodźki 4a
20-093 Lublin

Tel. (0-81) 448 64 20
fax (0-81) 448 64 21
e-mail: jacek.rolinski@gmail.com

Lublin dn. 17.07.2022 r.

Ocena

osiągnięcia naukowego pt. „Udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych” oraz dorobku naukowego dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ adiunkt w Katedrze i Zakładzie immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena sylwetki naukowej Habilitantki

Dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, kierunek Biotechnologia (specjalizacja: Technologia, Biotechnologia i Analiza Żywności), uzyskując w 2010 roku tytuł zawodowy - magister inżynier. Po ukończeniu studiów rozpoczęła Studia Doktoranckie w Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej. W czasie studiów uzyskała grant na sfinansowanie 3 miesięcznego stażu w Belgii w Katolickim Uniwersytecie w Leuven, gdzie prowadziła badania w ramach Projektu “Rozwój interdyscyplinarnych studiów doktoranckich na Politechnice Gdańskiej w zakresie nowoczesnych technologii “. Studia Doktoranckie ukończyła w 2014 r, uzyskując tytuł doktora nauk chemicznych na podstawie rozprawy pt. „Synteza i badania biologiczne nowych aminokwasowych analogów kwasu mykofenolowego”. Od lutego 2016 roku jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Immunologii Medycznej, Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego początkowo na stanowisku adiunkta (pracownika naukowego), a od stycznia 2019 adiunkta (pracownika badawczo-dydaktycznego). Od 2018 roku jest również zatrudniona jako biotechnolog (Lider ds. Badań i Rozwoju) w PolTREG S.A. będącej Spin-off Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania, które Habilitantka prowadziła po obronie doktoratu zaowocowały publikacjami, z których trzy składają się osiągnięcie naukowe.

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych” składającego się z cyklu trzech oryginalnych publikacji będących proponowaną podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF - wahający się od 5,414 do 7,561. Łączny Impact Factor w/w publikacji wynosi 18,782, punkty MNiSW 340. W dwóch pracach Kandydatka jest pierwszym autorem, w trzeciej drugim jako autor równorzędny z pierwszym. W/w prace zostały opublikowane w następujących czasopismach: *Cytotherapy*, 2020, 22(11), 629-641, IF 5,414, MNiSW 100; *Frontiers in Immunology*, section *Immunological Tolerance and Regulation*, 2021, 12, 642-678, IF 7,561, MNiSW 140; *BioDrugs*, 2021, 35(1), 47-60, IF 5,807, MNiSW 100. Publikacje wchodzące w skład cyklu powstały w wyniku realizacji projektów NCBiR: LIDER/160/L-6/14/NCBR/2015, którego Kandydatka była kierownikiem oraz STRATEGMED1/233368/1/NCBR/2014, w którym była koordynatorem zadania 4 oraz jego wykonawcą.

Tematyka w/w publikacji dotyczy badań nad opracowaniem skutecznej metody pozyskiwania antygenowo swoistych limfocytów T regulatorowych (Tregs) oraz oceny możliwości wykorzystania Tregs w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich cukrzyca typu 1 czy stwardnienie rozsiane.

W pierwszej publikacji w ramach badania I fazy, oceniła bezpieczeństwo i efektywność poliklonalnych limfocytów T regulatorowych podanych w postaci wlewu dożylnego lub dokanałowego pacjentom ze stwardnieniem rozsianym. W/w badaniu porównała pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, którzy zostali losowo przydzieleni do dożylnego lub dokanałowego podania preparatu. W przypadku podania dożylnego dawka komórek Tregs wynosiła 40×10^6 na kg masy ciała pacjenta natomiast w podaniu dokanałowym, 1×10^6 świeżo wyizolowanych komórek Tregs. Obserwacja chorych na SM po podaniu komórek i trwała przez 12 miesięcy. W pracy oceniono fenotyp komórek Tregs stwierdzając, że zawierały one głównie fenotyp Tcm, podczas gdy limfocyty Tconv prezentowały fenotyp Tn. Komórki Tcm wykazywały ekspresję receptorów takich jak: CCR10, CXCR4, CCR4, CD103, CD39, CTLA-4 i 4-1BB, które były prawie niewykrywalne na komórkach Tconv. Stan kliniczny chorych ocenianych za pomocą skali EDSS nie różnił się między badanymi grupami. Stwierdzono natomiast więcej nawrotów w grupie leczonej IV Tregs. W grupie IT nie zaobserwowano nawrotów. Stwierdzono również niższą aktywność choroby w grupie leczonej dokanałowo w badaniu MRI oraz wolniejszy postęp choroby. Publikacja została nagrodzona „Nagrodą Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego” w 2021 roku.

Druga publikacja dotyczy badań nad opracowaniem skutecznej metody otrzymywania antygenowo-specyficznych limfocytów T regulatorowych i porównania generowanych Treg z

limfocytami o charakterze poliklonalnym. W testach funkcjonalnych mierzących stopień proliferacji oraz wydzielanie interferonu gamma (IFN γ), Kandydatka porównała właściwości supresorowe otrzymanych antygenowo-specyficzných Treg w stosunku do komórek niespecyficzných. Badania wykazały, że największą skuteczność hamowania uzyskano poprzez stymulację Tregs za pomocą monocytów i przeciwciał anti-CD28/anti-CD154 oraz po stymulacji peptydem 9-23 w porównaniu ze stymulacją całą cząsteczką insuliny. Komórki specyficzne wobec peptydu 9-23 znacznie skuteczniej hamowały wydzielanie IFN γ w porównaniu do niespecyficzných Tregs. Badania wykazały również, że efekt supresyjny był wywierany przez większość badanych subpopulacji. Należy podkreślić, że opracowana metoda otrzymywania antygenowo-specyficzných limfocytów T regulatorowych została opatentowana w 2021 roku oraz dodatkowo publikacja dotycząca tych komórek została wyróżniona w konkursie dla młodych naukowców o Nagrodę Oddziału PAN w Gdańsku za najlepszą pracę twórczą opublikowaną w 2020 r.

Ostatnia trzecia praca cyklu składającego się na osiągnięcie naukowe, dotyczy oceny molekularnej a zwłaszcza zmian epigenetycznych zachodzących w czasie pozyskiwania antygenowo-specyficzných limfocytów T regulatorowych. Kandydatka zbadała poziom ekspresji genów związanych z funkcją Tregs: Foxp3, Ctla-4, Ikzf-2, Ikzf-4, Tnfrsf18, Tet2 i Runx1. Wykazała wyższą ekspresję wszystkich badanych genów (z wyjątkiem genu Ikzf4) w porównaniu do Teffs. Komórki specyficzne wobec peptydu 9-23 oraz poliklonalne wykazywały ekspresję wszystkich analizowanych genów. W publikacji oceniono również metylację w regionie TSDR genu Foxp3. We wszystkich populacjach Tregs demetylacja wynosiła powyżej 75%. W/w praca została nagrodzona „Nagrodą Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego” w 2021 roku.

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe przedstawiają bardzo wysoką wartość naukową i są efektem dobrze zaplanowanej kilkuletniej pracy badawczej. Są to prace oryginalne z udziałem zespołu badaczy, w których wkład Kandydatki jest znaczący co potwierdzają oświadczenia współautorów. Publikacje zaprezentowane w ramach osiągnięcia naukowego miały na celu ocenę możliwości wykorzystania Tregs w klinice oraz omówiły sposoby ich pozyskiwania. Wszystkie w/w prace mają duże znaczenie praktyczne/kliniczne. Moja ocena osiągnięcia naukowego jest wysoce pozytywna a dane bibliometryczne wskazują na spełnienie warunków stawianych przed Kandydatem ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego. Stwierdzam, że Kandydatka wykazał się też zdolnością planowania i rozwiązywania ważnych zagadnień naukowych z dziedziny immunologii.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz dydaktycznych i zawodowych

Dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ jest autorem lub współautorem 16 prac naukowych (bez 3 prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego), których łączny Impact Factor wynosi 58,372.

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji łącznie z osiągnięciem naukowym wynosi 77,154. Liczba cytowań bez autocytowań w/w prac według bazy Web of Science z dnia 26.10.2021 wynosi 218, a według bazy Scopus: bez autocytowań 225. Liczba punktów MNISW wynosi 1194. Indeks Hirscha według bazy Web of Science oraz Scopus wynosi 8. Jest również współautorką 26 doniesień zjazdowych. Oceniając działalność naukową Kandydatki należy podkreślić jego umiejętność nawiązywania współpracy z innymi ośrodkami naukowymi. Kandydatka od czasu studiów doktoranckich kontynuuje współpracę z Katedrą Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej. Początkowo badania dotyczyły pochodnych akrydynowych i akrydonowych kwasu mykofenolowego (MPA). Część wyników badań z tego okresu została opatentowana w 2016 roku. Następnie nawiązała współpracę z jednostkami klinicznymi i naukowymi prowadzącymi badania nad Tregs między innymi z Politechniką w Dreźnie, Uniwersytetem i Szpitalem Klinicznym w Barcelonie, Uniwersytetem w Belgradzie, Instytutem Naukowym we Włoszech oraz King's College London w Londynie. We współpracy z Uniwersytetem w Amsterdamie opracowała nowy marker, GPA33, służący do identyfikacji stabilnych limfocytów T regulatorowych. Realizacja projektu NCBR LIDER/160/L-6/14/NCBiR/2015, którego była kierownikiem zaowocowała kolejnym patentem „Sposób otrzymywania in vitro antygenowo specyficznych limfocytów T regulatorowych” (2021 rok) oraz publikacjami oraz doniesieniami konferencyjnymi. Brała również udział w realizacji programu europejskiego (BM1305: Action to Focus and Accelerate Cell based Tolerance-inducing Therapies (A FACTT)). Jako wykonawca brała udział w realizacji 3 projektów NCBR:

1) STRATEGMED1/233368/1/NCBR/2014 będącego badaniem klinicznym fazy I/II bezpieczeństwa i skuteczności preparatu limfocytów T regulatorowych w cukrzycy typu 1 u dzieci oraz stwardnienia rozsianego u dorosłych.

2) POIR.01.01.01-00-0769/15-03 - Produkcja przemysłowa limfocytów TREGS jako produktu terapii zaawansowanej przy użyciu bioreaktora

3) LIDER/07/58/L-2/10/NCBiR/2011 Synteza i badania aktywności biologicznej nowych analogów kwasu mykofenolowego.

Realizacja powyższych projektów pozwoliła na przygotowanie kolejnych publikacji, rozprawy doktorskiej oraz dwóch patentów.

Oceniając zbiorczo dorobek naukowy Kandydatki uważam, że jest to dorobek wartościowy i oryginalny, o dużym znaczeniu praktycznym. Publikacje powstałe w wyniku badań prowadzonych przez Habilitantkę są spójne tematycznie i w większości dotyczą eksperymentalnej terapii z wykorzystaniem komórek Tregs. Wszystkie publikacje świadczą o ukierunkowaniu jej zainteresowań naukowych. Znaczna część z tych publikacji powstała w ramach współpracy naukowej oraz była

wynikiem realizacji grantów NCBR. Podsumowując pozostały dorobek naukowy uważam, ustawowy wymóg wykazania się istotną aktywnością naukową został spełniony.

Ocena pozostałych osiągnięć zawodowych i dydaktycznych

Wśród pozostałych osiągnięć zawodowych należy wspomnieć o działalności dydaktycznej Habilitantki, która obejmuje seminaria oraz ćwiczenia laboratoryjne ramach Zajęć dydaktycznych ze studentami Wydziału Lekarskiego GUMed oraz Wydziału Farmaceutycznego GUMed. Była lub jest opiekunem 4 prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym 1 ukończonego i jednego w trakcie realizacji doktoratu. Za swoje osiągnięcia naukowe i zawodowe Dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ otrzymała kilka nagród i wyróżnień, między innymi: Nagrody Specjalne Rektora GUMed oraz Nominacje do nagrody Naukowiec Przyszłości 2021.

Reasumując, stwierdzam, że wyniki badań Habilitantki składające się na osiągnięcie naukowe jak i jej pozostały dorobek naukowy oraz osiągnięcia zawodowe, spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 i 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm.). Osiągnięcie naukowe świadczy o jej zaangażowaniu w pracę naukową. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam przyjemność przedłożyć Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
specjalista chorób wewnętrznych,
immunologii klinicznej i zdrowia publicznego
4419808
Prof dr hab med Jacek Roliński