

Prof. dr hab. med. Grzegorz Dworacki
Zakład Immunologii Katedry Patomorfologii
i Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań
tel. 61-854-7178, fax. 61-854-7173
kom. +48 606 908 949
e-mail: gdwrck@ump.edu.pl

Ocena dorobku naukowego - badawczego, działalności dydaktycznej
i organizacyjnej oraz indywidualnego osiągnięcia naukowego

Doktora nauk chemicznych Doroty IWASZKIEWICZ-GRZEŚ

pod tytułem: „Udoskonalenie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi
w chorobach autoimmunologicznych”.

W związku z powołaniem mnie przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, uchwałą z dnia 21 kwietnia 2022 roku, na recenzenta w postpowaniu habilitacyjnym **doktor nauk chemicznych Doroty IWASZKIEWICZ-GRZEŚ**, na podstawie aktualnie obowiązującej Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r, (Dz.U z 2021 r. poz. 478 ze zm.), przedstawiam ocenę dorobku naukowo-badawczego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej **doktor nauk chemicznych Doroty IWASZKIEWICZ-GRZEŚ** zatrudnionej obecnie na stanowisku adiunkta w Zakładzie Immunologii Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena sformułowana jest w oparciu o następujące dokumenty:

- rozwój kariery naukowej i zawodowej zawarte w Autoreferacie,
- osiągnięcia naukowo-badawcze w obszarze nauk medycznych, przedstawione w dostarczonych materiałach jako najważniejsze osiągnięcie naukowe z dołączonym oświadczeniem współautorów,
- dorobek naukowy w postaci publikacji, dołączonych do autoreferatu, zawartych w nadesłanej dokumentacji.

Dane biograficzne Habilitantki

Pani dr n. chem. Dorota IWASZKIEWICZ-GRZEŚ ukończyła studia magisterskie w roku 2010 na Wydziale Chemicznym, kierunku Biotechnologia w specjalności Technologia, Biotechnologia Politechniki Gdańskiej uzyskując tytuł magistra inżyniera na podstawie pracy „Synteza kombretastatyny A-4”. Stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskała krótko później, bo w roku 2014 na tym samym wydziale Politechniki Gdańskiej na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Synteza i badania biologiczne nowych aminokwasowych analogów kwasu mykofenolowego. Promotorami pracy byli prof. dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka i prof. dr hab. Piotr Trzonkowski.



W latach 2010-2014 była doktorantką na Wydziale Chemii, Katedry Chemii Organicznej, a od roku 2016 związana jest Zakładem Immunologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, będąc zatrudniona na etacie adiunkta, początkowo jako pracownik naukowy, a od roku 2019 jako pracownik badawczo dydaktyczny. Warto tutaj także wspomnieć, że od połowy roku 2018 Habilitantka pracuje jako biotechnolog, lider ds. badań i rozwoju w „Spin-off’ie” Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena osiągnięcia naukowego w rozumieniu art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz 478 ze zm.).

Do oceny jako osiągnięcie naukowe Habilitantka wskazała cykl trzech publikacji pod wspólnym tytułem: „Udoskonalenie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych”.

Na przedstawiony cykl składają się publikacje:

#1. Chwojnicky K, **Iwaszkiewicz-Grześ D**, Jankowska A, Zieliński M, Łowiec P, Gliwiński M, Grzywińska M, Sakowska J, Kulczycka J, Jaźwińska-Curyłło A, Kubach M, Karaszewski B, Nyka W, Szurowska E; Trzonkowski P, „Administration of CD4+CD25highCD127-foxp3+ regulatory T cells for relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I study”, **BioDrugs**, 2021, 35(1), 47-60, **IF 5,807, MNiSW A - 100 pkt., liczba cytowań 5**,

#2. **Iwaszkiewicz-Grzes D.#** , Gliwinski M.#, Eugster A., Piotrowska M., Dahl A., Marek-Trzonkowska N., Trzonkowski P., „Antigen-reactive regulatory T cells can be expanded in vitro with monocytes and anti-CD28 and anti-CD154 antibodies”, **CYTOTHERAPY**, 2020, 22(11), 629-641, **IF 5,414, MNiSW - 100 pkt., liczba cytowań 3**,

#3. **Iwaszkiewicz-Grzes D.#**, Piotrowska M.#, Gliwinski M., Urban-Wójciuk Z., Trzonkowski P., „Antigenic challenge influences epigenetic changes in antigen-specific T regulatory cells”, **Frontiers in Immunology, section Immunological Tolerance and Regulation**, 2021, 12, 642-678, **IF 7,561, MNiSW - 140 pkt., liczba cytowań 1**.

Całkowity współczynnik oddziaływania osiągnięcia naukowego: 18,782.

Całkowita punktacja MNiSW osiągnięcia naukowego: 340.

Liczba cytowani: 9.

Pozycje te stanowią publikacje oryginalne. W dwóch publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej drugim z równoważnym pierwszym autorstwem.

Zgodnie z wymogami formalnymi wszyscy współautorzy opublikowanych prac złożyli oświadczenia odnośnie do własnego i udziału zespołu. Z oświadczeń współautorów wynika, że dr n. chem. Dorota IWASZKIEWICZ-GRZEŚ miała istotny udział w zakresie tworzenia koncepcji wymienionych publikacji, zebraniu materiału badawczego, wykonania prac badawczych, przygotowaniu odnośnych fragmentów manuskryptów, a także brała aktywny udział w procesie zgłoszenia publikacji i dyskusji z recenzentami we wszystkich przedstawionych pracach.



Przedstawiony jako osiągnięcie badawcze cykl prac przedstawia bardzo spójny nurt badawczy i technologiczny dotyczący zjawisk w tolerancji i autotolerancji w terapii komórkowej przy wykorzystaniu terapii adoptywnej komórkami T-regulatorowymi hodowanymi *in vitro*, do wykorzystania u ludzi na przykładzie cukrzycy typu I i w stwardnieniu rozsianym. Warty podkreślenia jest fakt, że Habilitantka podejmuje się bardzo ambitnego, trudnego technicznie i obciążonego licznymi formalnymi wymogami procesu oceny i przydatności klinicznej adoptywnego transferu, produktu komórkowego, tutaj komórek T regulatorowych. Osiągnięcie jest przykładem bardzo dynamicznie rozwijającej się dziedziny terapii komórkowych, które dają duże nadzieje chorym na skuteczną, personalizowaną terapię, ale też obciążone są szeregiem wyzwań przynależnych pionierskim działaniom. W opinii recenzenta Habilitantka radzi sobie z tymi wyzwaniami bardzo dobrze, na pewno dzięki osobistemu talentowi, olbrzymiemu nakładowi pracy, doświadczenia dobrze wykształconego chemika, a także dzięki niewątpliwie bezcennemu wsparciu macierzystej jednostki i jej Pracowników.

Warty podkreślenia jest fakt, że wszystkie wskazane przez Kandydatkę prace łączy bardzo spójny i logicznie ukierunkowany nurt badawczy technologii wytworzenia, podawania i oceny efektywności terapii w cukrzycy typu I i w stwardnieniu rozsianym u ludzi. Wszystkie badania były przeprowadzone przy wykorzystaniu, nowoczesnego warsztatu w oparciu o wykorzystanie zaawansowanych technik immunologii komórkowej realizowanych w warunkach standardu GMP. Kandydatka ujawniła tu swój talent warsztatowy ze szczególną znajomością wykorzystywanych technik. Dowodzi także umiejętności doprowadzenia tworzonych technik badawczych do poziomu aplikacyjnego opatentowanych procedur biotechnologicznych. Jest to warte zauważenia, bo jest nieczęstym przykładem aplikacyjnych osiągnięć procesu badawczego. Jeden z trzech patentów którego jest współtwórcą, jest ściśle związany z prezentowanym przez Habilitantkę Osiągnięciem naukowym – „Sposób otrzymywania *in vitro* antygenowo specyficznych limfocytów T regulatorowych”.

Przedstawiony przez Kandydatkę w przedstawionych pracach Indywidualnego Osiągnięcia Naukowego wpisuje się w ambitny nurt badawczy badań mechanizmów tolerancji immunologicznej w warunkach *in vivo* po adoptywnym transferze hodowanych *in vitro* w układzie autologicznym antygenowo specyficznych komórek T regulatorowych. Badania były przeprowadzone na modelu cukrzycy typu I i stwardnienia rozsianego u ludzi, chorób o udokumentowanym udziale autoimmunologicznej odpowiedzi komórek T.

W pierwszej chronologicznie pracy przedstawionego cyklu Osiągnięcia naukowego (**publikacja #1**) opublikowanej w 2021 roku w czasopiśmie *BioDrugs* (IF-5.807) Habilitantka przedstawiła wyniki I fazy, podawania komórek T regulatorowych o fenotypie CD4+CD25+highCD127-foxp3+, w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Porównano podawanie tych komórek we wlewie dożylnym i dokanałowym. Wytworzenie preparatu prowadzono w warunkach Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) po namnożeniu komórek T regulatorowych o fenotypie jak wyżej w standardowych warunkach stymulacji hodowli anty-CD3/CD28, IL-2, po zachowaniu wymaganych standardów bezpieczeństwa dla tego typu preparatów. Wyniki pracy przemawiają za podawaniem preparatu komórek T-reg dokanałowo, wskazując na bezpieczeństwo tej drogi podania takiego preparatu, co było głównym celem badania. Ciekawą obserwacją pracy było stwierdzenie, że grupa pacjentów leczonych dokanałowo charakteryzowała się wyższym poziomem czynników prozapalnych niż pacjenci leczeni dożylnie, co wskazuje, że zmiany systemowe nie są prostym odzwierciedleniem zmian

mikrośrodowiska miejscowego w stwardnieniu rozsianym. Praca ta została nagrodzona „Nagrodą Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2021. Praca była prowadzona w ramach zgłoszonego badania klinicznego EudraCT: 2014-004320-22; zarejestrowano 18 Listopada 2014, zgoda komisji bioetycznej nr NKBBN/414/2012 i NKBBN/414-163/2017 (informacje uzupełnione przez Kandydatkę).

W drugiej chronologicznie pracy przedstawionego cyklu Osiągnięcia naukowego (**publikacja #2**) opublikowanej w 2020 roku w czasopiśmie *Cytotherapy* (IF-5.414) Habilitantka skupiła się na opracowaniu metody otrzymywania antygenowo-specyficznych limfocytów T-regulatorowych, która umożliwia odpowiedź komórek Treg na prezentowany antygen o potencjalnym zastosowaniu klinicznym. W przedstawionej pracy Kandydatka wykazała, że najlepsze rezultaty można otrzymać stymulując izolowane w procesie cytometrycznego sortowania komórki Treg, za pomocą monocytów prezentujących odpowiedni antygen oraz stymulując przeciwciałami anty CD28/anty CD154. Skuteczność antygenowej specyficzności przekonująco potwierdzono w testach hamowania proliferacji i sekrecji interferonu w komórkach odpowiadających. W pracy oceniono także repertuar TCR łańcucha alfa otrzymanych populacji (współpraca z Politechniką w Dreźnie) wykazując, że komórki Treg antygenowo-specyficzne zawierały mniej klonotypów niż limfocyty poliklonalne i niespecyficzne.

Trzecia chronologicznie (**publikacja #3**) praca przedstawionego cyklu opublikowana w 2020 roku w czasopiśmie *Frontiers in Immunology* (IF-7.561) jest kontynuacją publikacji #2 oceny komórek Treg antygenowo-specyficznych. Habilitantka za główny cel postawiła sobie ocenę molekularną otrzymanych antygenowo-specyficznych limfocytów T-regulatorowych przede wszystkim z nastawieniem na ocenę zmian epigenetycznych. Do badania wytypowano geny zaangażowane w funkcję Treg (Foxp3, CTLA4, IKZF-2, IKZF-4, TNFRSF18, Tet2 i Runx1). Z ciekawych obserwacji komórki Treg specyficzne wobec insuliny i niespecyficzne wobec peptydu 9-23 miały najwyższy poziom metylacji. Tregs specyficzne wobec peptydu miały najniższy poziom metylacji, co może wskazywać na większą stabilność ich funkcji supresorowych. Praca ta została także nagrodzona „Nagrodą Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2021.

W podsumowaniu do najważniejszych osiągnięć Indywidualnego Osiągnięcia Naukowego Kandydatki należy wymieniać:

Potwierdzenie, że zarówno dożylna jak i dokanałowa droga podania preparatu komórek Treg jest bezpieczną formą leczenia pacjentów z SM, przy jednocześnie wolniejszej progresji choroby przy podaniu dokanałowym, co stanowi podstawę do rozwoju i dalszych badań tej formy terapii.

Pokazanie hamującej antygenowo-specyficznej aktywności produktu komórkowego preparatu komórek Treg i zależności stopnia aktywności komórek od użytego antygeny. Wykazanie, że rodzaj stymulacji antygenowej determinuje poziom metylacji w globalnym wzorcu metylacji DNA, regionu TSDR i modyfikacji histonów, a także wskazanie, że wzór metylacji może pomóc w doborze najodpowiedniejszych peptydów do stymulacji.

Chciałbym w tym miejscu podkreślić, że dorobek przedstawionego cyklu prac jest spójnym i cennym przykładem indywidualnego osiągnięcia naukowego, które poza

niewątpliwym aplikacyjnym torowaniem nowych form terapii komórkowych, posiada także istotne obserwacje o charakterze badań podstawowych, szczególnie w zakresie doboru rodzaju antygeny do swoistej odpowiedzi komórek Treg. Uzyskane wyniki stanowią istotny i unikalny wkład do piśmiennictwa naukowego na świecie, realizowanego w ścisłej współpracy z uznanymi międzynarodowymi i polskimi ośrodkami naukowymi. Warty zauważenia jest fakt zgromadzenia przez Kandydatkę przedstawionego cyklu prac w ciągu krótkiego okresu po doktoracie, co dowodzi konsekwencji Jej działań, popartych niewątpliwym talentem, ciekawością badawczą, a także konsekwentną pracą i niewątpliwie wsparciem sprzętowym i doświadczeniem badawczym współpracowników macierzystej jednostki. Jest także dowodem na dużą samodzielność naukową.

Charakterystyka dorobku naukowego

Na osiągnięcie naukowe wg. Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports składają się 3 publikacje całkowita suma Impact factor 18,782; MEiN 340, liczba cytowań 9.

Na całkowity dorobek naukowy wg Web of Science Core Collection na dzień 2.11.2021 dr n. chem. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ się publikacje o łącznym IF 58,372; MEiN 844 , liczbie cytowań 218 i współczynniku Hirscha 8 (dotyczący wszystkich publikacji).

Na publikacje dorobku składają się prace:

- przed nadaniem stopnia doktora,
 - 2 oryginalne prace naukowe z wykazów Ministerstwa, IF – 3,432; MEiN 3,432,
- po nadaniu stopnia doktora,
 - 14 oryginalnych prace naukowe z wykazów Ministerstwa, IF – 54,940; MEiN 805,
 -

IF-25,288 gdzie Kandydatka jest pierwszym autorem.

Index Hirsch'a 8 jak na krótki okres, który upłynął od publikacji świadczy, że przy publikowane prace są przedmiotem żywego zainteresowania społeczności naukowców zajmującej się aktywnie stosunkowo wąskim i elitarnym tematem terapii komórkowych. Habilitantka jest także autorem lub współautorem 15 międzynarodowych i 12 krajowych komunikatów zjazdowych.

W opinii recenzenta jest to dorobek znaczący, rozpoznawany w krajowym i międzynarodowym środowisku naukowym, publikowany w czasopiśmie o dużym współczynniku oddziaływania. Ponadto Kandydatka jest współautorką trzech przyznanych patentów, z których jeden jest ściśle związany z Indywidualnym Osiągnięciem Naukowym, co jest warte podkreślenia, bo nie jest to częste w naukach biomedycznych w Polsce. Co cenne, dorobek Habilitantki wzmacnia referencyjną rolę i pozycję i międzynarodową rozpoznawalność naukową macierzystego ośrodka.

Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Habilitantka będąc zatrudniona w Zakładzie Immunologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od roku 2014 prowadziła i prowadzi zajęcia dydaktyczne (seminaryjne i ćwiczenia laboratoryjne) z przedmiotów Immunologia na kierunku lekarskim, i farmaceutycznym w języku polskim, a od roku 2019 także dla studentów kształconych w języku angielskim. Ponadto angażuję się w przestrzeni publicznej w ramach promocji Zdrowia od strony pracownika nauki.

Charakterystyka działalności organizacyjnej.

Habilitant była bądź jest aktualnie opiekunem czterech prac magisterskich i promotorem pomocniczym dwóch prac doktorskich.

Współpraca krajowa i międzynarodowa

Habilitantka kierując programem LIDER nawiązała owocną współpracę (duża część zrealizowanych badań w publikacji #2 Osiągnięcia) z Politechniką w Dreźnie (Genome Center, Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), a także szeregiem ośrodków naukowych i akademickich w Polsce.

Inne ważne osiągnięcia

Środki finansowe które Kandydatka uzyskała w ramach konkursów:

- 2016-2019 – z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, LIDER/160/L-6/14/NCBiR/2015 – kierownik projektu,
- 2014-2017 - z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, STRATEGMED/233368/1/NCBR/2014 – koordynator projektu,
- 2016-2019 – z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju POIR.01.01.01 – 00-0769/15-03 – wykonawca projektu,
- 2011-2014 - z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, LIDER/07/58/L-2/10/NCBiR/2011.

Wszystkie projekty dotyczyły zagadnień Indywidualnego Osiągnięcia Naukowego.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku naukowego, a w szczególności jego dużą wartość praktyczną i poznawczą w zakresie wyznaczania nowych form zaawansowanych metod terapii komórkowych, przedstawionego przez Habilitanta w cyklu prac jako Osiągnięcia Naukowego, stwierdzam, że dorobek ten jest znaczący i dostarcza nowych ważnych danych dotyczących podstaw biologicznych, technologii wytwarzania, podawania w terapii adoptywnej komórkami T regulatorowymi. Osiągnięcie Naukowe Kandydatki jest przykładem dużej ciekawości naukowej i entuzjazmu owocującego konsekwentnie wzbogacanym dorobkiem naukowym. Stwierdzam, że Habilitantka doktor nauk chemicznych Dorota IWASZKIEWICZ-GRZEŚ spełnia wymagania wynikające z aktualnie obowiązującej Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z roku 2018 do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego. W związku z powyższym stawiam wniosek do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Gdańskiego

o dopuszczenie doktor nauk chemicznych Dorotę IWASZKIEWICZ-GRZEŚ do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

602 200 100
Prof. dr hab. med. Grzegorz Dworacki
specjalista patomorfologii
i immunologii klinicznej
tel. 602 908 949

Grzegorz Dworacki, prof. dr hab. n. med.

Poznań, dnia 5 grudnia 2022 r.