

Uchwała Komisji habilitacyjnej

z dnia 16.12.2022

powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
wszczętym na wniosek dr n. chem. Doroty Iwaskiewicz-Grześ

§ 1

Komisja habilitacyjna powołana przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w dniu 21 kwietnia 2022 roku działając na podstawie art. 178 ust.1a, art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) po zapoznaniu się z recenzjami i dokumentacją wniosku, stwierdza, że aktywność naukowa oraz osiągnięcie naukowe zatytułowane „Udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych” stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej nauki medyczne i wyraża pozytywną opinię w sprawie nadania dr n. chem. Dorocie Iwaskiewicz-Grześ stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

UZASADNIENIE

Załącznik nr 1 do niniejszej uchwały zawierający uzasadnienie stanowi jej integralną część.

§ 2


Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia.

W imieniu wszystkich Członków Komisji podpisują:

Przewodniczący Komisji:

Prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz  Katedra Immunologii UJ CM
Prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz

Sekretarz Komisji:

Dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy 

Uzasadnienie Uchwały Komisji habilitacyjnej

z dnia 16.12.2022

**powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
wszczętym na wniosek dr n. chem. Doroty Iwazskiewicz-Grześ**

Komisja habilitacyjna powołana przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w celu przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego dr n. chem. Doroty Iwazskiewicz-Grześ w składzie:

Przewodniczący komisji: prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz, Katedra Immunologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum;

Recenzent: prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski, Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum;

Recenzent: prof. dr hab. Jacek Roliński, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;

Recenzent: prof. dr hab. Grzegorz Dworacki, Katedra Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

Recenzent: prof. dr hab. Tomasz Drewa, Klinika Urologii Ogólnej i Onkologicznej Szpital Uniwersytecki, Collegium Medicum UMK;

Członek komisji: prof. dr hab. Wojciech Biernat, Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny;

Sekretarz komisji: dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy, Zakład Medycyny Laboratoryjnej Katedra Biochemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

po zapoznaniu się z materiałami dotyczącymi działalności naukowej, dydaktycznej, organizacyjnej i zawodowej dr n. chem. Doroty Iwazskiewicz-Grześ oraz opiniami Recenzentów ustaliła, co następuje:

1. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. chem. Dorota Iwazskiewicz-Grześ jest absolwentką Politechniki Gdańskiej; Wydział

Chemiczny; kierunek Biotechnologia; specjalność Technologia, Biotechnologia i Analiza Żywności. Tytułu magistra inżyniera uzyskała w roku 2010. W tym roku rozpoczęła Dzielne Studia Doktoranckie Politechniki Gdańskiej na Wydziale Chemicznym Katedry Chemii Organicznej.

W 2014 roku obroniła rozprawę doktorską pt. „Synteza i badania biologiczne nowych aminokwasowych analogów kwasu mykofenolowego”, której promotorem była prof. dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka.

W latach 2016-2019 była zatrudniona na etacie adiunkta, jako pracownik naukowy w Katedrze i Zakładzie Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Obecnie jest zatrudniona jako adiunkt, w grupie pracowników naukowo-dydaktycznych w tej samej jednostce.

Od roku 2018 pracuje w spółce PolTREG S.A. spin-off Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jako biotechnolog i lider ds. badań i rozwoju.

2. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO POD TYTUŁEM „UDOSKONALANIE TERAPII KOMÓRKOWEJ LIMFOCYTAMI T REGULATORYWYMI W CHOROBYCH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH”

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Dorotę Iwaszkiewicz-Grześ jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest zbiorem trzech prac opublikowanych w latach 2020-2021. W dwóch pracach Kandydatka jest pierwszym autorem, w jednej autorem korespondencyjnym oraz we wszystkich autorem równorzędnym. Dr Iwaszkiewicz-Grześ przedłożyła oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim.

Do zbioru prac przedstawionych w celu uzyskania stopnia doktora habilitowanego należą trzy publikacji o łącznym IF 18,782 (punkty MEiN 340):

1. Chwojnicky K.#, Iwaszkiewicz-Grześ D.#, Jankowska A.#, Zieliński M., Łowiec P., Gliwiński M., Grzywińska M., Kowalczyk K., Konarzewska A., Glasner P., 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; MEiN 100
2. Iwaszkiewicz-Grześ D.#*, Gliwiński 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; MEiN 100
3. Iwaszkiewicz-Grześ D.#, Piotrowska M.#, Gliwiński M., Urban-Wójciuk Z., Trzonkowski P.

Antigenic challenge influences epigenetic changes in antygen-specific T regulatory cells, *Frontiers in Immunology*, section Immunological Tolerance and Regulation, 2021, 12, 642-678.

IF 7,561, MEiN 140

autor równorzędny

* autor korespondencyjny

Kandydatka za cel postawiła sobie udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych. Cel ten Habilitantka zrealizowała poprzez:

- a) zbadanie efektywności i bezpieczeństwa działania poliklonalnych limfocytów regulatorowych w stwardnieniu rozsianym oraz wpływu miejsca administracji komórek na progres choroby,
- b) opracowanie metody otrzymywania antygenowo-specyficznych limfocytów T regulatorowych na przykładzie cukrzycy typu 1,
- c) porównanie efektywności działania antygenowo-specyficznych i poliklonalnych limfocytów T regulatorowych,
- d) ocenę molekularną otrzymanych antygenowo-specyficznych i poliklonalnych limfocytów T regulatorowych.

Pierwsza z omawianych prac cyklu dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ miała na celu zbadanie bezpieczeństwa i efektywności poliklonalnych limfocytów T regulatorowych podanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym oraz porównanie miejsca administracji preparatu, wlewu dożylnego oraz dokanałowego, na progres choroby. Wyniki uzyskane przez Kandydatkę przemawiają za podawaniem komórek Tregs bezpośrednio do ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie Kandydatka udowodniła, że dokanałowa administracja preparatu w badaniu nie była związana ze znaczą liczbą zdarzeń niepożądanych. U pacjentów leczonych w ten sposób nie odnotowano istotnego pogorszenia ich stanu klinicznego, co zostało potwierdzone brakiem progresji w obrazach MRI. Ponadto, w porównaniu z pacjentami leczonymi dożylnie, postęp choroby był wolniejszy.

Kolejna praca z cyklu, poświęcona była opracowaniu metody otrzymywania antygenowo-specyficznych limfocytów T regulatorowych oraz porównaniu ich funkcji z funkcją limfocytów o charakterze poliklonalnym. W artykule opisano sposób, który umożliwia przygotowanie *in vitro* komórek Tregs odpowiadających na prezentowany antygen o potencjalnym zastosowaniu klinicznym w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Zdaniem Kandydatki najlepsze rezultaty otrzymano stymulując Tregs za pomocą monocytów prezentujących antygen oraz przeciwciałami

anty-CD28/anty-CD154. Jednocześnie Habilitantka wykazała, że w porównaniu z całą insuliną, stymulacja peptydem 9-23 doprowadziła do znacznie wyższego odsetka proliferacji, co prawdopodobnie jest związane z wyższym poziomem immunogenności tego fragmentu.

Trzecia praca z cyklu dr Iwaszkiewicz-Grześ była kontynuacją badań przedstawionych w publikacji drugiej i miała na celu ocenę molekularną otrzymanych antygenowo-specyficznych limfocytów T regulatorowych oraz potwierdzenie ich stabilności. Kandydatka wykazała, że stymulacja monocytami prezentującymi antygeny całej insuliny lub peptydem 9-23 łańcucha β insuliny powoduje zmiany epigenetyczne w limfocytach T regulatorowych oraz, że rodzaj stymulacji determinuje poziom zmian między innymi w globalnym wzorcu metylacji DNA.

Recenzenci podsumowując oceniane osiągnięcie naukowe pani dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ podkreślają istotny wkład otrzymanych wyników w rozwój wiedzy dotyczącej stosowania limfocytów T regulatorowych w strategiach terapii komórkowej różnych chorób autoimmunologicznych.

Prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski w swojej recenzji stwierdza, że „(...) cykl prac Pani dr inż. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ, stanowiący o jej osiągnięciu naukowym w postępowaniu habilitacyjnym, jest zbiorem spójnych tematycznie trzech artykułów oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF=18,782$; punktacji MNiSW wynoszącej 340 i wskaźniku cytowań równym 15. Ponadto, Recenzent podkreśla, że „(...) osiągnięcie naukowe Habilitantki obejmuje przedstawienie i udowodnienie wysokiej skuteczności terapeutycznej zastosowania transferu limfocytów T regulatorowych w rzutowo-remisyjnym stwardnieniu rozsianym szczególnie z użyciem dooponowej drogi podania leku komórkowego. Osiągnięcie to Habilitantka istotnie wzbogaciła opracowując *in vitro* metodę generowania antygenowo-swoistych limfocytów regulatorowych wykazujących istotnie wyższą skuteczność terapeutyczną w odniesieniu do dotychczas stosowanych poliklonalnych komórek regulatorowych w testach immunologicznych dotyczących terapii cukrzycy typu pierwszego. Pogłębiona analiza immunofenotypowania stosowanych komórek regulatorowych a także przedstawione możliwości testowania immunologicznego w obrazowaniu skuteczności podjętego leczenia jest dodatkową wartością oryginalną przedstawionego do recenzji cyklu prac Habilitantki składającego się na osiągnięcie habilitacyjne”.

Prof. dr hab. Jacek Roliński w swojej recenzji stwierdza: „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 Habilitantka wykazała się też zdolnością planowania i rozwiązywania ważnych zagadnień naukowych z dziedziny immunologii”.

Prof. dr hab. Grzegorz Dworacki podkreśla, że „Przestawiony 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. Wartym 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”.

Prof. dr hab. Tomasz Drewna w swojej recenzji pisze: „Przedmiotem ocenianego cyklu habilitacyjnego są badania nad biologią i klinicznym zastosowaniem Tregs w stanach autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1 i stwardnienie rozsiane. Habilitantka postawiła sobie za cel zbadać efektywność i bezpieczeństwo działania poliklonalnych limfocytów Tregs w stwardnieniu rozsianym oraz wpływu miejsca administracji komórek na rozwój choroby, opracować metodę otrzymania antygenowo-specyficznym limfocytów Tregs na przykładzie cukrzycy typu 1, porównać efektywność działania antygenowo-specyficznym i poliklonalnych limfocytów Treg oraz dokonać molekularnej oceny otrzymanych antygenowo-specyficznym i poliklonalnych limfocytów Treg. Osiągnięcie naukowe dr Iwaszkiewicz-Grześ jest niezwykle ciekawe. Posiada wiele aspektów praktycznych, jest w nim badanie kliniczne pierwszej fazy, zgłoszenie patentowe, finansowanie przez poważne instytucje krajowe, bardzo rozbudowany warsztat naukowy, mocny motyw przewodni, którego osią jest leczenie chorób autoimmunologicznych. To wszystko powoduje, że czyta się to opracowanie z wielką przyjemnością. Pozycja Zespołu naukowego, w którym Habilitantka pracuje jest w mojej ocenie niekwestionowana. Mogę śmiało powiedzieć, iż zasięg i wpływ tych publikacji nie ogranicza się tylko do środowisk naukowych związanych z leczeniem chorób

autoimmunologicznych, w mojej ocenie jest on uniwersalny”.

3. OCENA POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Bibliometryczne wskaźniki dorobku naukowego dr Doroty Iwaskiewicz-Grześ (bez prac stanowiących osiągnięcie naukowe) to:

- **14 publikacji** (z czego 12 powstało po doktoracie),
- **IF 77,154, liczba punktów MEiN 1194,**
- **liczba cytowań** (bez autocytowań) **218** wg Web of Science i **225** wg bazy Scopus, **index-h 8.**

Na podkreślenie zasługuje znaczący wzrost dorobku naukowego Kandydatki po doktoracie (**IF 54,940**). Dr Iwaskiewicz-Grześ brała też udział w licznych międzynarodowych (23) i krajowych (3) konferencjach naukowych.

Habilitantka współpracowała z wieloma ośrodkami zarówno krajowymi, jak i zagranicznymi. Na szczególną uwagę zasługuje publikacja “Minimum Information about T Regulatory Cells: A Step Towards Reproducibility and Standardization”, w której powstaniu wzięło udział 50 ośrodków naukowych z Europy, Stanów Zjednoczonych i Azji. Realizując badania projektu LIDER, którego celem była synteza pochodnych kwasu mykofenolowego jako potencjalnych leków immunosupresyjnych Kandydatka współpracowała z licznymi Katedrami i Klinikami Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz między innymi z: Politechniką w Dreźnie (Technische Universität Dresden, DRESDEN-concept Genome Center, Center of Molecular and Cellular Bioengineering oraz Technische Universität Dresden, DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden Cluster of Excellence), Kliniką Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, Kliniką Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Gdańsku. Habilitantka stale rozszerzała zakres swojej wiedzy między innymi o zagadnienia związane ze stwardnieniem rozsianym nawiązując współpracę z Division of Immunology, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital and Research Institute w Barcelonie (Hiszpania), Multiple Sclerosis Unit, Department of Neurosciences, Germans Trias i Pujol University Hospital w Barcelonie (Hiszpania), Department of Immunology, Institute for Biology Research National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade w Belgradzie (Serbia), San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Division of Regenerative Medicine, Stem Cells and Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute w Mediolanie (Włochy), MRC Centre for Transplantation, King’s College London w Londynie (Wielka Brytania). Efektem współpracy z

Landsteiner Laboratory, Academic Medical Centre, University of Amsterdam w Amsterdamie (Holandia) było opracowanie nowego markera GPA33 służącego do identyfikacji stabilnych limfocytów T regulatorowych. Kandydatka odbyła też liczne kursy i szkolenia oraz trzymiesięczny staż dla doktorantów na Katolickim Uniwersytecie Lowańskim (KU Leuven, Belgia) w ramach projektu „Rozwój interdyscyplinarnych studiów doktoranckich na Politechnice Gdańskiej w zakresie nowoczesnych technologii”.

Dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ była kierownikiem projektu naukowego „Ocena antygenowo specyficznych limfocytów regulatorowych u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1” finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, którego efektem jest przyznany w roku 2021 patent. Ponadto, Kandydatka jest kierownikiem jednego projektu w trakcie realizacji finansowanego przez Gdański Uniwersytet Medyczny oraz wykonawcą trwającego projektu finansowanego w ramach programu Horyzont 2020. Była również wykonawcą i koordynatorem w kilku innych projektach naukowych finansowanych m.in. przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Uczestniczyła również w europejskim programie BM1305: Action to Focus and Accelerate Cell based Tolerance-inducing Therapies, którego celem była wymiana doświadczeń oraz nawiązywanie współpracy międzyośrodkowej. Za swoją działalność naukową była wielokrotnie nagradzana nagrodą naukową przyznaną przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w tym w roku 2021 nagrodą specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Otrzymała również wyróżnienie w zakresie nauk medycznych w konkursie Oddziału PAN w Gdańsku dla młodych naukowców za najlepszą pracę twórczą opublikowaną w roku 2020. Była nominowana do nagrody Naukowiec Przyszłości 2021 za realizację projektu badawczego „Ocena antygenowo specyficznych limfocytów regulatorowych u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1”, jak również do Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju 2019 pod patronatem Prezesa Urzędu Patentowego RP za realizację powyższego projektu.

Kandydatka recenzuje artykuły w następujących czasopismach: Cells, Genes, International Journal of Environmental Research and Public Health, Medicina, Cancers, Chemosensors, Sensors, Immunology Letters, Scientific Reports, Central European Journal of Immunology. Począwszy od roku 2021 jest stałym recenzentem wydawnictwa MDPI. Od roku 2015 jest członkiem Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej a w latach 2015-2017 była członkiem BM1305: Action to Focus and Accelerate Cell based Tolerance-inducing Therapies (A FACTT).

Prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski w swojej recenzji zaznacza między innymi, że „(...) dorobek publikacyjny Habilitantki zawiera się w dwóch obszarach zainteresowań. Pierwszy z nich, realizowany na początku jej kariery naukowej obejmował badania nad chemią leków

immunosupresyjnych, które zaowocowały 3 impaktowanymi publikacjami oryginalnymi. Drugim obszarem badań dr inż. D. Iwaszkiewicz-Grześ jest tematyka badań nad limfocytami T regulatorowymi (2 artykuły), opracowania testów immunologicznych charakteryzujących funkcje populacji regulatorowych limfocytów T (2 artykuły), testów epigenetycznych badających aktywność populacji regulatorowych, ocena markerów stabilności i standaryzacji limfocytów Treg (2 artykuły), także udziału limfocytów Treg w terapii cukrzycy typu 1 (1 artykuł i 2 rozdziały), w terapii SM i nowotworzeniu (po 1 artykule)". Podsumowując Recenzent stwierdza, że „(...) dorobek naukowy Habilitantki, jej czynny udział w projektach badawczych, aktywna działalność patentowo-wdrożeniowa, aktywna współpraca z wieloma ośrodkami krajowymi i zagranicznymi oraz działalność Habilitantki w stowarzyszeniach naukowych świadczą o jej samodzielności naukowej, znaczeniu i efektywności badań naukowych przez Nią prowadzonych”.

Prof. dr hab. Jacek Roliński, Recenzent, w swojej recenzji pisze: „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”.

W swojej recenzji **prof. dr hab. Grzegorz Dworacki** charakteryzując dorobek naukowy Kandydatki podkreśla, że „(...) 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, pozycję i międzynarodową rozpoznawalność naukową macierzystego ośrodka”.

Prof. dr hab. Tomasz Drewna w swojej recenzji wskazuje, że praca naukowa Habilitantki dotyczy zagadnień z zakresu immunologii oraz inżynierii tkankowej. Habilitantka prowadząc badania naukowe współpracowała z licznymi ośrodkami zagranicznymi: Politechniką w Dreźnie (DRESDEN-concept Genome Center, Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden, Division of Immunology, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital and Research Institute w Barcelonie (Hiszpania), Multiple Sclerosis Unit, Department of Neurosciences, Germans Trias i Pujol University Hospital w Barcelonie (Hiszpania), Department of

Immunology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković"- National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade w Belgradzie (Serbia), Department of Immunopathology, Sanquin Research w Amsterdamie (Holandia), Landsteiner Laboratory, Academic Medical Centre, University of Amsterdam (Holandia), San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Division of Regenerative Medicine, Stem Cells and Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute w Mediolanie (Włochy), MRC Centre for Transplantation, King's College London w Londynie (Wielka Brytania) oraz z licznymi ośrodkami krajowymi. Owocem tej współpracy były liczne oryginalne prace naukowe opublikowane w czasopiśmie medycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. Prof. dr hab. Tomasz Drewna w swojej recenzji pisze: „Podsumowując, aktywność naukowa dr Iwaszkiewicz-Grześ jest spójna, mimo pracy w instytucjach o różnych profilach, jest też niezwykle interesująca, dobrze udokumentowana i zauważalna w środowisku”.

4. OCENA DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ, ORGANIZACYJNEJ I POPULARYZATORSKIEJ

Dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ będąc doktorantką prowadziła zajęcia dydaktyczne ze studentami Technologii Chemicznej oraz Technologii Ochrony Środowiska Politechniki Gdańskiej. Obecnie bierze aktywny udział w kształceniu studentów Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na kierunku lekarskim, lekarskim oddział anglojęzyczny oraz Wydziału Farmaceutycznego na kierunku analityka medyczna. Habilitantka była opiekunem trzech prac magisterskich i jest jednej pracy w trakcie realizacji. W roku 2017 praca magisterska „Telomery limfocytów T jako markery progresji cukrzycy typu 1 u dzieci” uzyskała II miejsce w Konkursie Prac Magisterskich Absolwentów Oddziału Medycyny Laboratoryjnej natomiast w roku 2019 praca magisterska „Zmiany epigenetyczne limfocytów T regulatorowych – implikacje dla terapii komórkowych” zajęła I miejsce w sesji medycznej na III Międzynarodowej Konferencji SKN. Kandydatka jest promotorem pomocniczym jednej pracy doktorskiej, która jest w trakcie realizacji. Natomiast zrealizowana już praca doktorska, w których dr Iwaszkiewicz-Grześ była promotorem pomocniczym uzyskała Nagrodę Zaufania Złoty OTIS 2021.

Prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski w swojej recenzji pisze, że „(...) działalność dydaktyczna Pani dr inż. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ obejmowała prowadzenie zajęć dydaktycznych z przedmiotu Chemia organiczna ze studentami Technologii Chemicznej i Technologii Ochrony Środowiska Politechniki Gdańskiej w ramach programu jej studiów doktoranckich. W Gdańskim Uniwersytecie Medycznym Habilitantka asystowała w prowadzeniu zajęć dydaktycznych z Immunologii klinicznej prowadzonych dla studentów Wydziału Lekarskiego (...)”. Ponadto, „(...) Habilitantka wykazuje też

aktywność popularyzatorską wiedzy naukowo-medycznej dla odbiorców w różnym wieku i o odmiennych zainteresowaniach szeroko rozumianej społeczności lokalnej. Zważywszy na powyższe fakty wysoce pozytywnie oceniam jej działalność dydaktyczną i popularyzatorską nauki”.

Prof. dr hab. Jacek Roliński w swojej recenzji podkreśla, że „Wśród pozostałych osiągnięć zawodowych należy wspomnieć o działalności dydaktycznej Habilitantki, która obejmuje seminaria oraz ćwiczenia laboratoryjne w ramach zajęć dydaktycznych ze studentami Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Farmaceutycznego GUMed. Była lub jest opiekunem 4 prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym jednego 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”.

Prof. dr hab. Grzegorz Dworacki pisze w swojej recenzji, że „Habilitantka była bądź jest aktualnie opiekunem czterech prac magisterskich i promotorem pomocniczym dwóch prac doktorskich”. Ponadto, „Habilitantka kierując programem LIDER nawiązała owocną współpracę z Politechniką w Dreźnie (Genome Center, Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), a także szeregiem ośrodków naukowych i akademickich w Polsce”.

Prof. dr hab. Tomasz Drewa, w swojej recenzji również podkreśla, że: „Podczas pracy naukowej Habilitantka cały czas prowadziła działalność dydaktyczną w ramach zajęć na Politechnice Gdańskiej jak i w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Jako pracownik badawczo-dydaktyczny asystowała a potem prowadziła w języku polskim i angielskim seminaria, ćwiczenia oraz laboratorium ze studentami Wydziału Lekarskiego GUMed oraz Wydziału Farmaceutycznego GUMed dotyczące immunologii klinicznej, immunopatologii i basic immunology. Brała udział i organizowała spotkania popularyzujące naukę”.

Po zapoznaniu się z osiągnięciem naukowym, przedłożonym jako podstawa ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, dorobkiem naukowym, dydaktycznym, popularyzatorskim oraz organizacyjnym dr n. chem. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ członkowie Komisji stwierdzają:

Prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski, Recenzent: „Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że całościowy dorobek naukowy, jak i osiągnięcie naukowe pod tytułem „Udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych”, stanowią znaczący wkład Pani dr inż. nauk chemicznych Doroty Iwaszkiewicz-Grześ do rozwoju nauki odpowiadający kryteriom określonym w art. 219 ust. 1 pkt. 2b i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018r.

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.). W związku z powyższym popieram wniosek Pani dr inż. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ, jaki złożyła do Rady Doskonałości Naukowej, ze wskazaniem Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, uprzejmie prosząc o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów tego postępowania”.

Prof. dr hab. Jacek Roliński, Recenzent podkreśla, 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. Grzegorz Dworacki, Recenzent: „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 Habilitantkę 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 Doroty IWASZKIEWICZ-GRZEŚ do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego”.

Prof. dr hab. Tomasz Drewa, Recenzent: „Podsumowując całą działalność naukową dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ chciałbym podkreślić uniwersalny charakter Jej badań. Uniwersalizm tych prac pozwala na korzystanie z tego dorobku wszystkim klinicytom, którzy tylko widzą taką potrzebę. Bardzo istotne w mojej ocenie jest, iż tematyka osiągnięcia naukowego jest spójna z tematyką prac badawczych prowadzonych przez Habilitantkę. Habilitantka doskonale orientuje się w materiale biologicznym, nad którym pracuje i potrafi poszukiwać zastosowań klinicznych dla wyników swoich badań. Świadomie używa odpowiednich linii komórkowych, tak aby wyniki uzyskanie w

doświadczeniach *in vivo*, jak najlepiej odzwierciedlały zaplanowane rezultaty. To bardzo ważna cecha dla osoby prowadzącej prace eksperymentalne w zakresie inżynierii tkankowej i świadczy o posiadaniu odpowiedniej wiedzy klinicznej i rzeczywistej znajomości całego zagadnienia, którym się zajmuje. To z kolei jest warunkiem koniecznym, aby "osiągnięcie naukowe" i cała praca badawcza Habilitantki miały aspekt uniwersalny i potencjalnie praktyczny. Bardzo wysoko oceniam wyniki przedstawionego osiągnięcia naukowego i pracy naukowej dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ. Cała działalność dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ utwierdza mnie w przekonaniu, że postawa, którą prezentuje ukazując Ją jako osobę samodzielną naukowo, posiadającą zdolności do kierowania zespołami naukowymi, współpracy z innymi ośrodkami oraz organizowania środowiska do pracy dydaktycznej. W moim przekonaniu dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ zasługuje na nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego”.

Prof. dr hab. Wojciech Biernat, Członek komisji: „Włączone w cykl habilitacyjne prace stanowią zwarty tematycznie projekt badawczy, którego znaczenie ma zarówno charakter praktyczny, jak i poznawczy. Publikacje te poza uzyskanymi nagrodami ukazały się w bardzo wysoko ocenianych czasopismach, co dodatkowo utwierdza mnie w przekonaniu, że całościowa ocena przedstawionego przez Kandydatkę osiągnięcia jako podstawy do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest wysoce pozytywna (...). Dorobek własny dr Iwaszkiewicz-Grześ oceniany według parametrów naukowometrycznych i merytorycznych uważam za bogaty, ciekawy i wpisujący się w najnowsze trendy badań z zakresu immunologii klinicznej, także o ogromnym znaczeniu klinicznym. Wszystkie wymienione aspekty Jej kariery naukowej jednoznacznie potwierdzają, że dr Iwaszkiewicz-Grześ jest w pełni dojrzałym, samodzielnym pracownikiem naukowym. Reasumując, moja ocena wniosku dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ jest jednoznacznie pozytywna. Uważam, że zgromadzony przez nią dorobek, jak i przedstawiony cykl publikacji zgłoszony jako „osiągnięcie naukowe” w pełni spełnia wymagania, jakie stawiane są kandydatom na stopień doktora habilitowanego przez ustawę z dnia 20 lipca 2018 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Art. 219 ust.1 pkt.2 i 3 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 18 lipca 2018 roku [Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zmianami])

Dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy, Sekretarz komisji: „Całość dorobku naukowego dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ oceniam bardzo wysoko. Przed uzyskaniem stopnia doktora, IF wynosił 22,214. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych punktacja znacząco wzrosła o 54,940. Należy też zwrócić uwagę na fakt, że dr Dorota Iwaszkiewicz-Grześ była kierownikiem projektu naukowego finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, którego efektem jest przyznany w roku 2021 patent. Ponadto, Kandydatka jest kierownikiem jednego projektu w trakcie

realizacji finansowanego przez Gdański Uniwersytet Medyczny oraz wykonawcą trwającego projektu finansowanego w ramach programu Horyzont 2020. Była również wykonawcą i koordynatorem w kilku innych projektach naukowych finansowanych m.in. przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Kandydatka odbyła również krótki staż dla doktorantów w Katolickim Uniwersytecie Lowańskim w Belgii. Oceniając dorobek naukowy Kandydatki należy również docenić fakt, że dr Iwaskiewicz-Grześ współpracuje z wieloma ośrodkami zagranicznymi i polskimi, czego wymiernym efektem są liczne publikacje naukowe. Podsumowując, w związku z przedstawionymi osiągnięciami naukowymi, dydaktycznymi i organizacyjnymi dr Doroty Iwaskiewicz-Grześ w pełni popieram starania Kandydatki o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego”.

Przewodniczący Komisji:

Prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz

Sekretarz Komisji:

Dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy

Protokół z posiedzenia Komisji habilitacyjnej w dniu 16.12.2022 roku
w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
dr n. chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ

Spotkanie Komisji habilitacyjnej dotyczące nadania dr n. chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ stopnia doktora habilitowanego odbyło się w dniu 16.12.2022 roku w formie wideokonferencji.

W posiedzeniu Komisji udział wzięło 7 członków powołanych przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego:

Przewodniczący komisji: prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz, Katedra Immunologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum;

Recenzent: prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski, Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum;

Recenzent: prof. dr hab. Jacek Roliński, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Recenzent: prof. dr hab. Grzegorz Dworacki, Katedra Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

Recenzent: prof. dr hab. Tomasz Drewa, Klinika Urologii Ogólnej i Onkologicznej Szpital Uniwersytecki, Collegium Medicum UMK;

Członek komisji: prof. dr hab. Wojciech Biernat, Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny;

Sekretarz komisji: dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy, Zakład Medycyny Laboratoryjnej Katedra Biochemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

Po przywitaniu uczestników spotkania i potwierdzeniu obecności wszystkich siedmiu członków Komisji habilitacyjnej, Przewodniczący Komisji, **prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz** poprosił Sekretarz, panią dr hab. Agnieszkę Jankowską-Kulawy, o przedstawienie programu posiedzenia. Następnie Przewodniczący przypomniał, że zgodnie z wymogami ustawy z 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” wymaga się od kandydata spełnienia trzech podstawowych warunków. Po pierwsze, kandydat powinien mieć stopień doktora. Po drugie, osiągnięcie oraz dorobek kandydata powinny mieć istotny wpływ na rozwój dyscypliny oraz, po trzecie, kandydat powinien wykazać się też aktywnością naukową w więcej niż jednej uczelni. Zdaniem Przewodniczącego, Kandydatka spełnia wszystkie te warunki.

Po tym krótkim wprowadzeniu, Przewodniczący poprosił Panią Sekretarz, aby po kolei poprosiła Recenzentów o krótkie podsumowanie swoich opinii na temat dorobku dr Doroty Iwaskiewicz-Grześ.

Jako pierwszy głos zabrał **prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski** który zaznaczył, że przedłożone w formie elektronicznej dokumenty: kopia dyplomu, autoreferat, wykaz opublikowanych prac, dokumentacja dotycząca osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych, współpracy naukowej krajowej i zagranicznej, popularyzacji nauki a także kopie prac wchodzących w skład osiągnięcia spełniają wszystkie przewidziane ustawowo warunki do postępowania habilitacyjnego i są podstawą oceny dorobku Pani dr Iwaskiewicz-Grześ. Pani doktor w przebiegu pracy zawodowej jest absolwentką studiów wyższych na Wydziale Chemii Politechniki Gdańskiej. Pracę magisterską pt. „Synteza kombretastatyny A-4” wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Krystyny Dzierzbickiej. Następnie Kandydatka odbyła studia doktoranckie w Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej zakończone obroną pracy doktorskiej pt. „Synteza i badania biologiczne nowych aminokwasowych analogów kwasu mykofenolowego”, której promotorami była Pani prof. dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka z Katedry Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej i Pan prof. dr hab. Piotr Trzonkowski z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od 2016 roku Kandydatka swoją pracę zawodową kontynuuje w Katedrze i Zakładzie Immunologii Medycznej Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku adiunkta naukowego a od 2019 roku na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego. Jest liderką ds. badań i rozwoju zatrudnioną na stanowisku biotechnologa w centrum transferu i technologii PolTREG S.A. Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Z dokumentacji wynika, że nie ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Przedłożony do recenzji dorobek habilitacyjny pani doktor Doroty Iwaskiewicz-Grześ obejmuje trzy prace oryginalne, który to cykl tematyczny zatytułowała „Udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych”. We wszystkich trzech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, choć jedna stanowiąca podsumowanie wyników badań międzyośrodkowych obejmuje trzech równorzędnych pierwszych autorów, Habilitantka wymieniana jest w pozycji drugiej. Kandydatka odgrywała wiodącą rolę w ramach powstania współautorskich prac naukowych.

Chronologicznie, pierwsza praca „Antigen-reactive regulatory T-cells can be expanded *in vitro* with monocytes and anti-CD28 and anti-CD154 antibodies” ukazała się w 2020 roku w *Cytotherapy*. Podsumowując tą pracę: opracowana przez Habilitantkę metoda otrzymywania antygenowo specyficznych limfocytów T regulatorowych została opatentowana w 2021 roku a

praca stanowiąca element osiągnięcia habilitacyjnego dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ uhonorowana została nagrodą Oddziału PAN w Gdańsku dla młodych naukowców. Przedstawiona do oceny publikacja zawiera schemat generowania antygenowo-swoistych limfocytów T regulatorowych wraz z oceną efektywności ich działania oraz propozycją ich klinicznego zastosowania w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym, co stanowi istotne osiągnięcie habilitacyjne.

W pracy drugiej „Administration of CD4+CD25highCD127-foxp3+ regulatory cells for relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I study”, opublikowanej w BioDrugs, w 2021 roku, gdzie chronologicznie Habilitantka jest pierwszym autorem, z racji swojej profesji zaangażowana była nie w aspekty kliniczne lecz laboratoryjne powstania koncepcji pracy, polegającej na immunofenotypowaniu komórek wraz z ich cytofluorymetrycznym podziałem na limfocyty T konwencjonalne i T regulatorowe. Te ostatnie Habilitantka różnicowała na komórki pochodzenia grasiczego i obwodowego. W badaniach wyodrębniała limfocyty T naiwne, T pamięci centralnej i T pamięci efektorowej. Habilitantka dokonywała również w tej pracy analizy cytofluorymetrycznej. Analiza cytokinowa pozwoliła stwierdzić, że we krwi pacjentów poddanych dożylnemu transferowi limfocytów T regulatorowych wykazywano niższe stężenie cytokin prozapalnych. Podsumowując wyniki tej pracy: praca dowodzi, że zarówno dożylna, jak i dooponowa podanie regulatorowych limfocytów T jest bezpieczną terapią w rzutowo-remisyjnym stwardnieniu rozsianym. Uzyskane w badaniach wyniki dooponowego podania komórek regulatorowych dają bardziej obiecujące zahamowanie rzutowości choroby, w porównaniu z drogą dożylną podania komórek regulatorowych, bez obserwowanych objawów niepożądanych. Niewielka grupa pacjentów zakwalifikowanych do podania komórek regulatorowych drogą dooponową wymaga jednak podjęcia szerszych badań dla ustalenia jednoznaczności statystycznej. Zastosowanie kliniczne zmodyfikowanej drogi podania spersonalizowanej terapii komórkowej z wyraźnie lepszymi efektami terapeutycznymi podlegającymi ocenie prospektywnej stanowi istotny element osiągnięcia habilitacyjnego.

Trzecia praca opublikowana w Frontiers in Immunology w roku 2021 „Antigenic challenge influences epigenetic changes in antigen-specific T regulatory cells” jest pracą oryginalną, w której Habilitantka podejmuje próbę oceny molekularnej wyodrębnionych antygenowo-specyficznych limfocytów T regulatorowych. Przeprowadzona w publikacji nr 3 ocena molekularna komórek antygenowo-swoistych, regulatorowych dowodzi ich stabilności wyrażającej się epigenetycznymi zmianami limfocytów T regulatorowych i najwyższym poziomem demetylacji. Ustalony przez Habilitantkę protokół obejmujący wzór zmian epigenetycznych istotnych dla oceny stabilności uzyskanych populacji regulatorowych charakteryzujących się antygenowo-swoistą odpowiedzią

supresyjną stanowi kolejny istotny element osiągnięcia habilitacyjnego. Osiągnięcie habilitacyjne dr Iwaszkiewicz-Grześ poparte jest solidnym i wszechstronnym warsztatem badawczym z wykorzystaniem nowoczesnych technik. Stwierdzam, że cykl prac Pani dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ stanowiący o Jej osiągnięciu naukowym w postępowaniu habilitacyjnym jest zbiorem spójnych tematycznie trzech artykułów oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania IF 18.782, w punktacji MEiN 340 i wskaźniku cytowani 15.

Podsumowując należy stwierdzić, że osiągnięcie naukowe Habilitantki obejmuje przedstawienie i udowodnienie wysokiej skuteczności terapeutycznej zastosowania transferu limfocytów T regulatorowych w rzutowo-remisyjnym stwardnieniu rozsianym szczególnie z użyciem dooponowej drogi podania leku komórkowego. Osiągnięcie to Habilitantka istotnie wzbogaciła opracowując metodę *in vitro* generowania antygenowo-swoistych limfocytów regulatorowych wykazujących istotnie wyższą skuteczność terapeutyczną w odniesieniu do dotychczas stosowanych poliklonalnych komórek regulatorowych w tym stadium immunologicznym dotyczących terapii cukrzycy I typu. Pogłębiona analiza immunofenotypowania stosowanych komórek regulatorowych a także przedstawione możliwości testowania immunologicznego w obrazowaniu skuteczności podjętego leczenia jest dodatkową wartością oryginalną przedstawionego do recenzji cyklu prac Habilitantki składającego się na osiągnięcie habilitacyjne. Badania Habilitantki zwracają uwagę na istotne znaczenie doboru markerów immunofenotypowania dla izolacji poszczególnych populacji komórkowych uzyskiwanych z krwi w celu ich odpowiedniej antygenowo-swoistej aktywacji *in vitro* niezbędnej do uzyskania właściwej antygenowo-swoistej populacji komórek regulatorowych o odpowiednim potencjale terapeutycznym. Zakres badań ujęty w osiągnięciu habilitacyjnym stał się podstawą do opatentowania dlatego można oczekiwać rychłego wykorzystania opracowanej antygenowo-swoistej terapii u pacjentów dotkniętych schorzeniami autoimmunologicznymi.

Poza omówionym cyklem prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne dorobek publikacyjny Habilitantki zawiera się w dwóch obszarach zainteresowań: pierwszy z nich realizowany na początku Jej kariery naukowej obejmował badania nad chemią leków immunosupresyjnych, które zaowocowały trzema impaktowanymi publikacjami. Drugim obszarem badań doktor Iwaszkiewicz-Grześ jest tematyka badań nad limfocytami T regulatorowymi - dwa artykuły, opracowanie testów immunologicznych charakteryzujących funkcje populacji regulatorowych limfocytów – kolejne dwa artykuły, opracowania testów epigenetycznych badających aktywność populacji regulatorowych limfocytów, ocena markerów stabilności i standaryzacji limfocytów - kolejne dwa artykuły a także udział limfocytów T regulatorowych w ocenie cukrzycy typu I - jeden artykuł, dwa rozdziały, w

terapii stwardnienia rozsianego i nowotworzeniu – po jednym artykule. W zakresie tego obszaru badań wyłączając cykl przedstawiony jako osiągnięcie habilitacyjne dr Iwaszkiewicz-Grześ opublikowała łącznie cztery prace oryginalne, pięć poglądowych, dwa rozdziały w monografiach naukowych. Warto dodać, że w omawianym, pozostałym dorobku habilitacyjnym dr Iwaszkiewicz-Grześ jest pierwszym autorem w czterech, spośród szesnastu publikacji.

W opinii prof. dr hab. Krzysztofa Bryniarskiego parametry te spełniają wymagania stawiane osobom starającym się o stopień doktora habilitowanego i wypełniają też zalecenia Senatu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego a także wskazują na fakt, istotnego, wielokrotnego wzrostu aktywności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora. Recenzent pozytywnie ocenia fakt, że działalność naukowa Habilitantki ulega stałej aktywacji. Dr Iwaszkiewicz-Grześ jest wykonawcą w jednym trwającym europejskim grantie Horyzont 2020 oraz kierownikiem jednego projektu statutowego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Z projektów finansowanych poza rodzimą jednostką Habilitantka była kierownikiem w jednym, głównym wykonawcą w kolejnym i wykonawcą w dwóch dalszych projektach finansowanych przez NCBR. Umiejętność nawiązywania współpracy naukowo-badawczej w celu pozyskiwania środków na badania, kierowania zespołem badawczym je realizującym jest w ocenie Recenzenta dobrym prognostykiem dalszego rozwoju Habilitantki jako samodzielnego pracownika naukowego. Dr Iwaszkiewicz-Grześ wielokrotnie prezentowała wyniki w formie referatów konferencyjnych. Była wielokrotnie nagradzana nagrodami specjalnymi Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikacje i nominowana do nagrody „Naukowiec Przyszłości” w 2021 r.

W oparciu o przeprowadzoną powyżej ocenę prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski stwierdza, że Habilitantka w harmonijny sposób łączy wysoki poziom merytoryczny badań z dużą aktywnością naukową udokumentowaną dobrymi publikacjami, zdolnością pozyskiwania środków finansowych na badania i adekwatnymi wskaźnikami naukowymi i wdrożeniowymi oraz działalnością dydaktyczną i organizacyjną. Z pełnym przekonaniem stwierdza, że całościowy dorobek naukowy, jak i osiągnięcie naukowe pt. „Udoskonalanie terapii komórkowej limfocytami T regulatorowymi w chorobach autoimmunologicznych” stanowią znaczący wkład Pani dr Iwaszkiewicz-Grześ w rozwój nauki odpowiadający kryteriom określonym w ustawie z 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym, Recenzent popiera wniosek Pani dr Iwaszkiewicz-Grześ, jaki złożyła do Rady Doskonałości Naukowej ze wskazaniem Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, uprzejmie prosząc o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów tego postępowania.

Następnie głos zabrał **prof. dr hab. Jacek Roliński**, który stwierdził, że w pełni podpisuje się pod opinią Recenzenta prof. Krzysztofa Bryniarskiego. Dodał również, że dr Iwaszkiewicz-Grześ pracuje w bardzo dobrym zespole, którego badania są unikalne na skalę światową. Recenzent zwrócił również uwagę na fakt, że dzięki pracom zespołu udało się zastosować komórki regulatorowe w praktyce klinicznej. Na szczególną uwagę zasługuje opisane w publikacjach, prawdopodobnie pierwsze na świecie podanie dokanałowe komórek regulatorowych w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Opinia Recenzenta jest wysoce pozytywna zarówno dotycząca osiągnięcia naukowego, jak i pozostałego dorobku i całej działalności naukowej i zawodowej Kandydatki. W związku z tym, prof. dr hab. Jacek Roliński wnioskuje o dalsze procedowanie wniosku Kandydatki.

Następnie Pani Sekretarz poprosiła o zabranie głosu **prof. dr hab. Grzegorza Dworackiego**. Pan Profesor stwierdził, że warto podkreślić, że Kandydatka jest bardzo młodą osobą, chemikiem z wykształcenia a musiała bardzo głęboko wejść w elementy biologii. Zrobiła to modelowo – od prac doświadczalnych do preparatu komórkowego, który jest podawany pacjentom. Terapia komórkowa jest dziedziną, która intensywnie się rozwija a prace Kandydatki doprowadziły do uzyskania patentów, z których jeden jest ściśle związany z osiągnięciem naukowym. Recenzent bardzo wysoko ocenił osiągnięcie naukowe Kandydatki, które stanowią trzy bardzo mocne publikacje. Podkreślił również, że uzyskanie Indeksu Hirscha 8, w bardzo krótkim czasie świadczy o żywym zainteresowaniu publikacjami Kandydatki i przekłada się na mocną pozycję w międzynarodowym środowisku naukowym. Pan Profesor podkreślił również dużą rolę zespołu prof. Piotra Trzonkowskiego z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w wytworzeniu preparatu komórkowego, który przy wszystkich rygorach znalazł zastosowanie kliniczne. Recenzent wskazał również, że Pani dr Iwaszkiewicz-Grześ pełni istotną rolę w całym procesie, który ma duże szanse zaistnieć szerzej w medycynie. Zdaniem Recenzenta zarówno osiągnięcie habilitacyjne, jak i całościowy dorobek Habilitantki spełniają wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Następnie wypowiedział się **prof. dr hab. Tomasz Drewa**, który na początku zaznaczył, że osiągnięcie naukowe dr Iwaszkiewicz-Grześ jest bardzo ciekawe, jest w nim wiele aspektów praktycznych, jest badanie kliniczne pierwszej fazy, o którym bardzo dużo powiedzieli przedmówcy, jest zgłoszenie patentowe, finansowanie przez ważne instytucje naukowe. Prof. Drewa zwrócił uwagę, że bardzo trudno jest przeprowadzić badania kliniczne z użyciem produktów komórkowych. Wskazał również na bardzo rozbudowany warsztat naukowy Kandydatki, mocny motyw przewodni prac, który je spaja. Recenzent zaznaczył również, że Kandydatka jest członkiem

światnego zespołu naukowego o niekwestionowanej pozycji. Wszystko to wskazuje, że znaczenie osiągnięcia naukowego Kandydatki nie jest ograniczone tylko do leczenia chorób autoimmunologicznych ale ma charakter uniwersalny. Można z niego korzystać na wiele sposobów, co jest bardzo dużym atutem przedstawionego osiągnięcia. Pan prof. Drewa zaznaczył, że Kandydatka pracuje w różnych instytucjach: na Politechnice Gdańskiej, w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, jak również pełni rolę lidera w spółce spin-off i jest to osoba, która na pewno potrafi zbudować warsztat naukowy, przewodzić zespołom naukowym i organizować ich pracę. Prof. Drewa w pełni popiera wniosek Kandydatki i uważa, że stopień doktora habilitowanego jak najbardziej Pani dr Iwaszkiewicz-Grześ należy się.

W dalszej części spotkania Sekretarz poprosiła o wypowiedź Pana **prof. dr hab. Wojciecha Biernata**, Członka Komisji habilitacyjnej. Pan Profesor przyłączył się do pozytywnych opinii Recenzentów wyrażając opinię, że całość dorobku dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ jest nowatorska. Zajmuje się ona czymś, co jest w tej chwili „na fali” zarówno jeżeli chodzi o badania poznawcze, jak i aplikacje praktyczne, czego odzwierciedleniem są uzyskane patenty. Charakterystyczna dla osób pracujących w zespole prof. Trzonkowskiego jest chęć ciągłego poszerzania swojego dorobku, poszerzania wiedzy. Wszystkie aspekty zaprezentowane przez Habilitantkę odpowiadają kryteriom, które są konieczne do uzyskania stopnia samodzielnego pracownika nauki. Pan prof. Wojciech Biernat w pełni popiera wniosek a dorobek Habilitantki uważa za bardzo ciekawy, bogaty i uzasadniający wniosek Pani dr Iwaszkiewicz-Grześ.

Następnie głos zabrała **dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy**, Sekretarz Komisji, która podkreśliła, że jest pod dużym wrażeniem całkowitego dorobku Habilitantki, który znacząco wzrósł (o 54,940 IF) po uzyskaniu stopnia doktora. Osiągnięcie jest również imponujące o bardzo dużym IF. Pani Sekretarz jest też pod wrażeniem umiejętności godzenia współpracy, realizacji licznych projektów, umiejętności pozyskiwania środków na badania naukowe z pracą dydaktyczną. Dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy zwróciła uwagę, że Kandydatka w lipcu tego roku uzyskała grant „Miniatura” na staż wyjazdowy dotyczący terapii genowych. Kandydatka odbywa staż w Turcji, na Uniwersytecie w Antlyi. W związku z tym Pani Sekretarz również wyraziła swoje poparcie dla starań Kandydatki o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Jako ostatni głos zabrał **prof. dr hab. Janusz Marcinkiewicz**, który po zapoznaniu się z dokumentacją wniosku oraz recenzjami i wypowiedziami Członków Komisji stwierdził, że jego opinia jest bardzo pozytywna. Kandydatka spełnia wszystkie kryteria i warunki, które pozwalają myśleć, że dr Iwaszkiewicz-Grześ jest bardzo dobrym kandydatem do stopnia doktora habilitowanego. Przewodniczący Komisji dodał również, że wysoki poziom pracy jest wynikiem nie

tylko tego, że dr Iwaszkiewicz-Grześ pracuje w doskonałym zespole badawczym ale również jest wynikiem tego, że Kandydatka jest liderem, prowadziła projekty badawcze i jest pierwszym autorem publikacji. W opinii Pana Profesora Kandydatka spełnia wszystkie kryteria pozwalające uzyskać tytuł doktora habilitowanego i w pełni popiera kandydaturę Habilitantki.

Wszyscy członkowie Komisji habilitacyjnej zgodnie odstąpili od dyskusji.

Następnie Przewodniczący poprosił Panią Sekretarz o przeprowadzenie głosowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych dr n. chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ. W związku z tym, że Habilitantka nie złożyła wniosku o głosowanie tajne, głosowanie odbyło się w trybie jawnym.

Uprawnionych do głosowania było siedmiu członków Komisji habilitacyjnej. Oddano 7 głosów ważnych:

- **głosów za nadaniem dr nauk chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ stopnia doktora habilitowanego: 7**
- **głosów za odmową nadania dr nauk chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ stopnia doktora habilitowanego: 0**
- **głosów wstrzymujących się: 0**

Następnie Sekretarz Komisji odczytała projekt uchwały Komisji habilitacyjnej powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Pani dr nauk chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ. Po odczytaniu uchwały przeprowadzono w trybie jawnym głosowanie za poparciem uchwały.


Uprawnionych do głosowania było siedmiu członków komisji habilitacyjnej. Oddano 7 głosów ważnych:

- **głosów za poparciem uchwały: 7**
- **głosów za odmową poparcia uchwały: 0**
- **głosów wstrzymujących się: 0**

Wobec powyższego stwierdzono, iż Komisja habilitacyjna jednogłośnie podjęła uchwałę o przedłożeniu Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o nadanie dr nauk chem. Dorocie Iwaszkiewicz-Grześ stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Profesor podziękował członkom Komisji i na tym zakończył Jej spotkanie.

Przewodniczący Komisji:

Prof. dr. hab. Janusz Marcinkiewicz 

Sekretarz Komisji:

Dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy 