



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bryniarski  
Katedra Immunologii UJ CM, ul. Czysła 18  
31-121 Kraków

Kraków, 8 czerwca 2022r.

Ocena dorobku naukowego

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. chem. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ  
w związku z prowadzonym postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowa-  
nego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Ocena formalna

Przedłożone w formie elektronicznej dokumenty (kopia dyplomu doktorskiego, 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 naukowego Habilitantki) w mojej ocenie spełniają wymagania formalne przewidziane ustawowo w postępowaniu habilitacyjnym i stanowiły podstawę oceny dorobku dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ.

Przebieg pracy zawodowej

Pani dr nauk chemicznych Dorota Iwaszkiewicz-Grześ ukończyła studia wyższe na Wydziale Chemii Politechniki Gdańskiej w 2010 roku obroną pracy magisterskiej pt: „*Synteza kombrestatyny A-4*” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Krystyny Dzierzbickiej. Następnie w latach 2010 -2014 Kandydatka podjęła Studia Doktoranckie w Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej zakończone obroną pracy doktorskiej zatytułowanej: „*Synteza i badania biologiczne nowych aminokwasowych analogów kwasu mykofenolowego*”, której promotorami byli prof. dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka z Katedry Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej i prof. dr hab. Piotr Trzonkowski z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Na tej podstawie 5. listopada 2014 r. Rada Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej nadała Kandydatce tytuł doktora nauk chemicznych. Od 2016 r. Habilitantka rozpoczęła swoją zawodową pracę naukową na stanowisku adiunkta naukowego w Katedrze i Zakładzie Immunologii Medy-

Katedra Immunologii

ul. Czysła 18, 31-121 Kraków, tel./ faks +48 12 633 94 31, +48 12 632 58 65

katedraimmunologii.cm-uj.krakow.pl

cznej Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, którą od 2019 roku kontynuuje na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego. Od roku 2018 Kandydatka jest także liderką ds. Badań i Rozwoju zatrudnioną na stanowisku biotechnologa w Centrum Transferu i Technologii PolTREG S.A. Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Z przedstawionej do oceny dokumentacji i oświadczenia Kandydatki wynika, że nie ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

#### Przedstawienie informacji o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowania habilitacyjnego w tym obowiązujących kryteriach oceny

Zgodnie z art. 219 Ustawy prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dn. 20 lipca 2018 r, stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1. posiada stopień doktora;
2. posiada w dorobku osiągnięcie naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
  - a) monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust.2 pkt 2 lit. a, lub
  - b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit b, lub
  - c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne, lub artystyczne;
3. Wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.
  2. Osiągnięcie o którym mowa w ust. 1 pkt 2, może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

#### Ocena głównego osiągnięcia naukowego

Przedłożony do recenzji dorobek habilitacyjny Pani dr inż. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ obejmuje trzy publikacje 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, w której to Habilitantka wymieniona jest w pozycji drugiej. Kandydatka dogrywała wiodącą rolę w ramach powstawania współautorskich prac naukowych. Chronologicznie pierwszą jest praca zatytułowana: “*Antigen-reactive regulatory T cells can be expanded in vitro with monocytes and anti-CD28 and anti-CD154 antibodies*”, która ukazała się w 2020 roku w *Cytotherapy*. Habilitantka opracowała metodę wzbogacania populacji

regulacyjnych limfocytów T  $CD4^+CD25^+$  izolowanych z kożuszka limfocytarnego uzyskiwanego z krwi zdrowych dawców. Izolowane poprzez cytofluorymetryczne sortowanie i immunofenotypowanie populacje limfocytów T regulatorowych Treg o fenotypie  $CD4^+CD25^+CD127^-$  i efektorowych o fenotypie Teff  $CD4^+CD25^-CD127^+$  poddawano kohodowli z monocydami jako komórkami prezentującymi autoantygen (insuliny lub peptydu 9-23 łańcucha  $\beta$  insuliny). Hodowla limfocytów Treg lub Teff z napromieniowanymi monocytami w obecności przeciwciał anti-CD28 i anti-CD154 aktywowała ich proliferację. Habilitantka mierzyła stopień proliferacji testowanych komórek, oceniała ich indywidualną aktywność wydzielniczą IFN-gamma testem ELISpot i oraz sumaryczną aktywność wydzielniczą IFN-gamma testem Elisa. Badania Habilitantki obejmowały także sekwencjonowanie łańcuchów alfa receptora TCR alfa dla określenia różnic repertuaru TCR populacji poliklonalnych i antygenowo-swoistych. Najefektywniejsze wyniki proliferacji populacji Treg Habilitantka uzyskała podczas prezentacji peptydu 9-23 łańcucha  $\beta$  insuliny przez monocyty w obecności przeciwciał anti-CD28 i anti-CD154. Stymulacja ta zapewniała wysoką ponad 90% ekspresję czynnika transkrypcyjnego FoxP3. W dalszym etapie badań Habilitantka wykazała skuteczność zahamowania proliferacji i wydzielania interferonu przez komórki T efektorowe, jako wyraz supresji komórek regulacyjnych. Komórki regulacyjne specyficzne wobec peptydu 9-23 insuliny wywierały silniejszy efekt zahamowania proliferacji i wydzielania IFN-gamma względem poliklonalnych komórek efektorowych. Efekt ten, choć statystycznie nieznamienisty, obserwowany był także wobec antygenowo swoistych komórek efektorowych. Zależności te, choć słabiej nasilone, Habilitantka wykazała też w zastosowaniu regulacyjnych komórek swoistych dla insuliny lecz względem specyficznych responderów (komórek efektorowych). Ocena repertuaru TCR alfa w populacji stymulowanych insuliną lub peptydem 9-23 insuliny wykazywały wysoką różnorodność i klonalność, ale niżej zaznaczoną w komórkach antygenowo-swoistych w odniesieniu do limfocytów poliklonalnych czy niespecyficznych. Opracowana przez Habilitantkę metoda otrzymywania antygenowo-specyficznych limfocytów T-regulatorowych została opatentowana w 2021 r. (PL430932) a praca stanowiąca element osiągnięcia habilitacyjnego dr Doroty Iwaszkiewicz-Grześ uhonorowana została nagrodą PAN w Gdańsku dla młodych naukowców za najlepszą pracę twórczą opublikowaną w 2020 roku. Przedstawiona do oceny publikacja zawiera schemat generowania antygenowo-swoistych limfocytów T regulatorowych wraz z oceną ich efektywności działania oraz propozycją ich klinicznego zastosowania w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym, co stanowi istotne osiągnięcie habilitacyjne.

Chronologicznie drugą pracą z cyklu osiągnięcia Habilitantki jest publikacja wieloosrodkowa autorstwa:

Chwojnicky K., Iwaszkiewicz-Grześ D., Jankowska A. i wsp. pt.: *Administration of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127-FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells for relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I study* opublikowana w BioDrugs w 2021 r. [BioDrugs 2021: 35, 47-60], w której trzech pierwszych autorów ma równorzędne pierwsze autorstwo.

Badanie polegało na podaniu regulatorowych T limfocytów o fenotypie CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127-FoxP3<sup>+</sup> pacjentom cierpiącym na rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane. Właściwa kwalifikacja do badania, zgodna z kryteriami Mc Donalda oraz poprawne kryteria wykluczenia, które m.in. obejmowały niestosowanie leków supresyjnych od pół roku umożliwiły dobranie 14 osobowej grupy pacjentów. Chorującym podawano dożylnie (11 osób) 40 mln/kg cc lub dooponowo (3 osoby) 1 mln komórek regulatorowych.

Z obowiązku recenzenta domyślam się, że dr inż. Iwaszkiewicz-Grześ z racji swojej profesji zaangażowana była, nie w aspekty kliniczne, lecz laboratoryjne badania koncepcyjne polegające na immunofenotypowaniu komórek wraz z cytofluorymetrycznym ich podziałem na limfocyty T konwencjonalne (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-low</sup>CD127<sup>+</sup>FoxP3<sup>-</sup>), T regulatorowe (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127-FoxP3<sup>+</sup>). Te ostatnie Habilitantka zróżnicowała na komórki pochodzenia grasiczego i obwodowego (odpowiednio Helios<sup>+</sup> i Helios<sup>-</sup>). W badaniach Habilitantka wyodrębniała limfocyty T naiwne (T<sub>n</sub>), T pamięci centralnej (T<sub>CM</sub>) i T pamięci efektorowej (T<sub>ef</sub>). Dodatkowo Habilitantka oznaczyła techniką Luminomeksu stężenia cytokin surowicy pacjentów poddanych terapii w odpowiednich zakresach czasowych 0 i 14 dni, oraz 3, 6, 9 i 12 miesięcy. Habilitantka immunofenotypowała populacje komórek regulatorowych i efektorowych u wszystkich pacjentów niezależnie od drogi podania Treg w odpowiednich punktach czasowych i nie wykazała istotnych zmian w poziomie komórek FoxP3 Treg i T konwencjonalnych. O ile komórki Treg zawierały głównie fenotyp T<sub>CM</sub>, to T konwencjonalne były głównie T<sub>n</sub>. Habilitantka dokonując analizy cytofluorymetrycznej wykazała dodatkowo, że limfocyty Treg charakteryzuje ekspresja receptorów chemokinowych CCR10, CXCR4 i CCR4, integryny CD103 i ektynukleotydu CD39 oraz kostymulantów CTLA-4 i 4-1BB. Swoje analizy cytometryczne Habilitantka potwierdziła na mapach ciepła, w których limfocyty Treg grasicze wykazały wysoką ekspresję receptorów CCR10, CD103 i CD39 przy niższej ekspresji CTLA-4 względem przeciwnie scharakteryzowanych limfocytów Treg obwodowych. Analiza cytokinowa pozwoliła stwierdzić, że we krwi pacjentów poddanych dożylnemu transferowi limfocytów Treg wykazywano niższe stężenia cytokin prozapalnych w porównaniu do oznaczeń we krwi pacjentów z dooponowym

transferem Treg. Ci ostatni wykazali wyższy poziom mózgowego czynnika troficznego TGF-alfa oznaczanego w surowicy krwi. Analiza postępu choroby u pacjentów poddanych terapii dokanałowym względem dożylnego podania limfocytów regulacyjnych mierzona w skali EDSS wykazała brak nawrotów choroby oraz istotnie mniejsze efekty niepożądane zastosowanej terapii w grupie pacjentów leczonych dooponowo. Jedynym czynnikiem limitującym jest niewielka 3 osobowa grupa pacjentów leczonych podaniem dooponowym komórek regulatorowych.

Podsumowanie wyników pracy dowodzi, że zarówno dożylne jak i dooponowe podanie regulatorowych limfocytów T daje 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 podania dożylnego 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 element istotnego osiągnięcia habilitacyjnego.

Trzecia praca cyklu opublikowana we *Frontiers in Immunology* w 2021 r. i zatytułowana: *Antigenic challenge influences epigenetic changes in antigen-specific T regulatory cells*, jest pracą oryginalną, w której Habilitantka podejmuje próbę oceny molekularnej wyodrębnionych antygenowo-specyficznym limfocytów T regulatorowych. Próba ta wynikała z konieczności scharakteryzowania stabilności molekularnej i fenotypowej antygenowo-specyficznym limfocytów regulatorowych dla ich bezpiecznego zastosowania jako alternatywy terapeutycznej o potencjalnie lepszym działaniu rokowniczym w leczeniu cukrzycy I typu u dzieci. Analiza molekularna obejmowała zbadanie ekspresji wybranych genów zaangażowanych w funkcje Treg w tym (*Foxp3*, *Ctla-4*, *Ikzf-2* i *-4*, *Tnfrsf18*, *Tet2* i *Runx1*). Habilitantka wykazała relatywnie gradacyjny wzrost ekspresji badanych genów od najniższej charakteryzującej limfocyty efektorowe poprzez regulatorowe poliklonalne, a kończąc na swoistych dla peptydu 9-23 insuliny limfocytach Treg, które odznaczały się najwyższą ekspresją genów *Runx1* i *Ikzf4*. Ta ostatnia populacja limfocytów regulatorowych testowana *in vitro* najsilniej hamowała aktywność efektorowych limfocytów odpowiedzi zapalnej na antygeny charakterystyczne dla cukrzycy dziecięcej typu 1 (chronologicznie pierwsza wydana praca cyklu habilitacyjnego).

W kolorymetrycznych testach ogólnej metylacji DNA Habilitantka wykazała istotnie niższą metylację w komórkach Treg specyficznych wobec peptydu 9-23 insuliny, co świadczy o ich aktywacji i wyższej stabilności ich funkcji supresyjnych, w porównaniu do komórek Treg niespecyficznych i swoistych dla insuliny wykazujących wysoki stopień metylacji. W testach ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy przeprowadzonych dla wykrycia metylacji regionu TSDR genu *Foxp3* Habilitantka wykazała demetylację powyżej 75% dla wszystkich populacji Treg i odpowiednio wyższą demetylację dla limfocytów poliklonalnych (~80%) a najwyższą (powyżej 90%) dla komórek stymulowanych peptydem 9-23 insuliny.

Z kolei Habilitantka oznaczyła całkowite stężenie białka histonu H3 oraz jego modyfikacji aktywujących geny głównie poprzez fosforylacje i acetylacje a także metylacje. Dokonując analizy udziału procentowego modyfikacji histonów H3 w całkowitym H3 Habilitantka wykazała odwrotny wzór modyfikacji dla populacji Tregs względem populacji limfocytów Teffs. Badając różnice modyfikacji pomiędzy populacjami Tregs Habilitantka wykazała najwyższy poziom modyfikacji histonów w populacji poliklonalnych limfocytów Treg. Habilitantka wykazała także, że stopień modyfikacji dla populacji Tregs swoistych dla peptydu 9-23 insuliny jest wyższy względem modyfikacji histonów oznaczonych dla populacji Tregs dla insuliny. Przeprowadzona w publikacji nr 3 ocena molekularna komórek antygenowo-swoistych komórek regulatorowych dowodzi ich stabilności wyrażającej się epigenetycznymi zmianami limfocytów Tregs i najwyższym poziomem demetylacji. Ustalony przez Habilitantkę protokół obejmujący wzór zmian epigenetycznych istotnych dla oceny stabilności uzyskanych populacji regulatorowych charakteryzujących antygenowo-swoistą odpowiedź supresyjną stanowi kolejny element istotnego osiągnięcia habilitacyjnego.

Osiągnięcie habilitacyjne dr inż. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ poparte jest solidnym i wszechstronnym warsztatem badawczym z wykorzystaniem nowoczesnych technik: immunofenotypowania, (cytofluorymetria przepływowa i immunosortowanie komórek), technik biologii molekularnej (PCR i RT-PCR, sekwencjonowanie) i obrazowania epigenetycznych zmian badanych populacji komórkowych (testy spektrofotokolorymetryczne, PCR, z pomiarem ekspresji genowej i mapowania cieplnego) indukowanych swoistymi antygenami, których potencjał terapeutyczny Habilitantka określała funkcjonalnymi testami immunologicznymi (testami proliferacji i immunoenzymatycznymi ELISA i ELISpot).

Stwierdzam, 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.

**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 *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.

Badania Habilitantki zwracają uwagę na istotne znaczenie doboru markerów immunofenotypowania dla izolacji poszczególnych populacji komórkowych (limfocytów, komórek prezentujących antygen) uzyskiwanych z krwi w celu ich odpowiedniej antygenowo-swoistej aktywacji *in vitro*, niezbędnej dla uzyskania właściwej, antygenowo-swoistej populacji komórek regulatorowych o odpowiednim potencjale terapeutycznym, potwierdzonym wcześniejszą oceną stabilności immunologicznej, dającej gwarancje utrwalonej funkcji immunoregulacyjnej. W tej perspektywie przeprowadzone przez Panią dr inż. Dorotę Iwaszkiewicz-Grześ badania nad immunoterapią z zastosowaniem antygenowo-swoistych limfocytów regulatorowych należy uznać za pionierskie. Dodatkowo, zakres badań ujęty w osiągnięciu habilitacyjnym stał się podstawą do jego opatentowania, dlatego można oczekiwać rychłego wykorzystania opracowanej antygenowo-swoistej immunoterapii u pacjentów dotkniętych schorzeniami o podłożu autoimmunizacyjnym.

#### Ocena pozostałego dorobku naukowego

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 3 impaktowanymi publikacjami oryginalnymi (w tym 2. po uzyskaniu stopnia dr) i 2 pracami poglądowymi (w tym 1. po doktoracie).

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, oceny markerów stabilności i standaryzacji limfocytów Treg (2 artykuły), a także udziału limfocytów Treg w terapii cukrzycy typu 1. (1 artykuł i 2 rozdziały) w terapii w SM i w nowotworzeniu (po 1 artykule). W zakresie tego obszaru badań, wyłączając z niego cykl przedstawiony jako osiągnięcie habilitacyjne, dr inż. Dorota Iwaskiewicz-Grześ opublikowała łącznie 4 prace oryginalne i 5 poglądowych oraz 2 rozdziały w monografiach naukowych. Warto dodać, że w omawianym poza-habilitacyjnym dorobku dr inż. Iwaskiewicz-Grześ jest pierwszym autorem w 4 z spośród 16 publikacji.

Według bibliometrycznej analizy z bazy danych Web of Science Core Collection (z 2.11.21 r.) prace Habilitantki były cytowane 218 razy (bez autocytowań 187), natomiast jej wskaźnik cytowań wg. Hirscha osiągnął 8. Łączna punktacja dorobku Habilitantki (bez dzieła) wynosi IF=58,372, (w tym po uzyskaniu stopnia dr IF=51,508), liczba punktów wg MEiN wyniosła 844 (w tym po uzyskaniu dr - 795). W mojej opinii parametry te świadczą o dorobku spełniającym wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego i wypełniają też zalecenia Senatu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (uchwała Senatu nr 91/2020 z dn. 21.12.2020), a także wskazują na fakt istotnego i wielokrotnego wzrostu aktywności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora.

Pozytywnie oceniam fakt, że działalność naukowa Habilitantki ulega stałej aktywizacji. Prowadząc badania nad oceną repertuarów TCR $\alpha$  specyficznych i niespecyficznych limfocytów Treg Habilitantka nawiązała współpracę naukowo-badawczą z Politechniką w Dreźnie wzbogacając swój warsztat badawczy o nowe techniki sekwencjonowania łańcuchów TCR $\alpha$ . Habilitantka w przedstawionej dokumentacji wymienia nawiązaną współpracę z szeregiem podmiotów naukowych GUM a także głównie naukowe i kliniczne ośrodki pediatryczne z Łodzi i Białegostoku. Prowadzona przez Habilitantkę międzynarodowa współpraca badawcza obejmuje ośrodki immunologiczne z Barcelony, Amsterdamu, Mediolanu i Belgradu.

Dr inż. D. Iwaskiewicz-Grześ jest wykonawcą w jednym trwającym europejskim grantcie Horyzont2020 oraz kierownikiem 1. projektu statutowego GUM. Z projektów badawczych finansowanych spoza rodzimej uczelni Habilitantka oraz była kierownikiem w jednym, głównym wykonawcą w kolejnym i wykonawcą w 2. dalszych projektach finansowanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR). Umiejętność nawiązywania współpracy naukowo-badawczej i pozyskiwania środków na badania



i kierowania zespołem badawczym je realizującym jest w mojej ocenie dobrym prognostykiem dalszego rozwoju Habilitantki jako samodzielnego pracownika naukowego.

Dr inż. Dorota Iwaszkiewicz-Grześ wielokrotnie prezentowała swoje wyniki w formie referatów na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Uczestniczyła w 10 (3 przed dr 7 po dr) zagranicznych i 7 (3 przed dr 4 po dr) krajowych konferencjach naukowych, prezentując łącznie 26 prac, co pozytywnie świadczy o aktywności naukowej Habilitantki w upowszechnianiu wyników swoich prac w formie bezpośredniej.

Dr inż. Iwaszkiewicz-Grześ była wielokrotnie nagradzana: nagrodami specjalnymi Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikacje w 2021 r. i nominowana do Nagrody Naukowców Przyszłości w 2021 r. a także do Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju w 2019 r. Prezesa Urzędu Patentowego RP. Uzyskała też szereg wyróżnień m. in. w konkursie Oddziału Gdańskiego PAN za najlepszą pracę twórczą opublikowaną w 2020 r. a także grantów i stypendiów na międzynarodowych konferencjach naukowych.

Habilitantka jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej od 2015 r. a także w latach 2015-2017 była członkiem stowarzyszenia BM1305 - Forum Współpracy Unii Europejskiej w zakresie nauki i technologii.

W 2013 r. Habilitantka odbyła 2-miesięczny staż dla doktorantów z zakresu chemii leków w ramach projektu pt. „Rozwój interdyscyplinarnych studiów doktoranckich na Politechnice Gdańskiej” w Leuven w Belgii pod kierunkiem Prof. Wim Dehaene.

Habilitantka jest także czynnie zaangażowana w recenzowanie artykułów ze zakresu badawczego, w którym jest ekspertem, na prośbę licznych redakcji czasopism naukowych, (w tym Antioxidants, Cells, Genes, Int J Envir Res, Cancers, Medicina, Sensors, Immunol Lett, Sci Rep i Centr Eur J Immunol).

Ze względu na szeroki zakres badawczych prac wdrożeniowych, w które Habilitantka jest zaangażowana, realizowanych m. in. w ramach dotacji NCBiR, dr inż. Iwaszkiewicz-Grześ jest współautorem kilku patentów w tym dotyczących:

1. Sposobu otrzymywania *in vitro* antygenowo-swoistych limfocytów T regulatorowych (PL430932), który w VII.2021 r. uzyskał wdrożenie technologiczne;
2. także dwóch innych patentów z zakresu chemii leków immunosupresyjnych (P.407332 i PL 221807 B1).

Podsumowując stwierdzam, 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.

#### Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego

Początkowo działalność dydaktyczna Pani dr inż. Doroty Iwaszkiewicz-Grześ obejmowała prowadzenie zajęć dydaktycznych (ćwiczeń, seminariów i laboratoriów) z przedmiotu Chemia organiczna ze studentami Technologii Chemicznej i Technologii Ochrony Środowiska w ramach programu jej studiów doktoranckich na Wydziale Chemii Politechniki Gdańskiej. W latach zatrudnienia na etacie naukowo-badawczym (2016-19) w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (GUM) Habilitantka asystowała w prowadzeniu zajęć dydaktycznych z Immunologii Klinicznej prowadzonych dla studentów Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Obecnie jest zatrudniona na etacie naukowo-dydaktycznym i związana z prowadzeniem zajęć z Immunologii i Immunopatologii dla studentów medycyny i Wydziału Farmaceutycznego GUM i Szkoły Medycznej w Języku Angielskim.

Dr inż. D. Iwaszkiewicz-Grześ była promotorem pomocniczym w jednym zakończonym i jednym trwającym przewodzie doktorskim oraz opiekunem 3 ukończonych i 1 trwającej pracy magisterskiej o tematyce immunologii limfocytów regulatorowych.

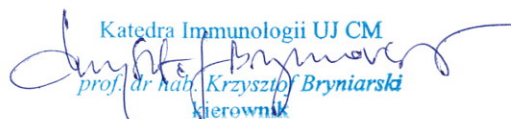
Habilitantka wykazuje też aktywność popularyzatorską wiedzy naukowo-medycznej dla odbiorców w różnym wieku i o odmiennych zainteresowaniach szeroko rozumianej społeczności lokalnej.

Zważywszy powyższe fakty wysoce pozytywnie oceniam jej działalność dydaktyczną i popularyzatorską nauki.

#### Wniosek końcowy

W oparciu o przeprowadzoną powyżej moją ocenę stwierdzam, że Habilitantka w harmonijny sposób łączy wysoki poziom merytoryczny swych badań z dużą aktywnością naukową, udokumentowaną dobrymi publikacjami, zdolnością pozyskiwania środków finansowania badań i adekwatnymi wskaźnikami naukometrycznymi i wdrożeniowymi, oraz z działalnością dydaktyczną i organizacyjną. 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 2018 r. 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.

Katedra Immunologii UJ CM  
  
prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski  
kierownik