



Prof. dr hab. Michał Pikuła
Zastępca Dyrektora Pierwszej Szkoły Doktorskiej GUMed
Pracownia Inżynierii Tkankowej i Medycyny Regeneracyjnej
Zakład Embriologii, Katedra Anatomii, Wydział Lekarski
Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMed)
ul. Dębinki 1, 80-210 Gdańsk, bud. CBM, pok. 162
tel. 58 3491368 (bezp.); 58 3491495 (sekretariat)
e-mail: pikula@gumed.edu.pl
www.medreg.gumed.edu.pl

Gdańsk, 12.06.2023

**Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
dr n. med. Joanny Jazowieckiej- Rakus**

Podstawę opracowania niniejszej recenzji stanowił wniosek dr n. med. Joanny Jazowieckiej-Rakus, kopia dyplomu doktora nauk medycznych, autoreferat, informacja o osiągnięciach naukowych, stażach, projektach naukowych, kopie 4 publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, oświadczenia współautorów oraz analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Uniwersytetu Śląskiego. Recenzja została sporządzona na podstawie uchwały Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego z dnia 15 marca 2023 r. oraz ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce wraz z późniejszymi zmianami.

Sylwetka habilitantki

Pani dr Joanna Jazowiecka- Rakus jest obecnie adiunktem w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Gliwicach. Pani doktor ukończyła w 2001 r. studia na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, gdzie uzyskała tytuł zawodowy magistra biologii, specjalność: biotechnologia roślin i mikroorganizmów. W roku 2007 habilitantka uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej. Stopień doktora został nadany przez Radę Naukową Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Tytuł rozprawy doktorskiej „Wazostatyna w terapii czerniaka B16 (F10) u myszy”. Promotorem pracy doktorskiej był Pan prof. dr hab. Stanisław Szala. W lata 2012-2015 habilitantka odbyła staż w Zakładzie Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu w Liège, Belgia. Pani dr Joanna Jazowiecka-Rakus od roku 2002 była związana z Narodowym Instytutem Onkologii, Oddział w Gliwicach. Habilitantka odbyła również roczny staż jako wolontariusz w Laboratorium Biologii Rozwoju i Nowotworów Uniwersytetu w Liège.



Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego

Pani dr Joanna Jazowiecka-Rakus przedstawiła do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Zmodyfikowany wirus myksomatozy oraz mezenchymalne komórki macierzyste w doświadczalnej terapii przeciwnowotworowej”. Osiągnięcie stanowi cykl publikacji, 3 oryginalnych oraz 1 przeglądowej; łączna punktacja IF=24,782, suma punktów MNSW=480. Przedstawione jako osiągnięcie naukowe prace stanowią publikacje wieloautorskie. Na podstawie oświadczeń współautorów można stwierdzić, iż udział habilitantki w pracach był kluczowy. Habilitantka we wszystkich tych pracach jest Autorem korespondencyjnym; w tym w trzech autorem pierwszym, w jednej pracy ostatnim.

Habilitantka do wniosku załączyła kopie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (P1-P4). Dwie prace oryginalne wydawnictwa MDPI, jedna praca wyd. CellPress oraz jedna praca wyd. Elsevier (praca przeglądowa).

1. Hadryś A, Sochanik A, McFadden G, Jazowiecka-Rakus J. Mesenchymal stem cells as carriers for systemic delivery of oncolytic viruses. *Eur J Pharmacol.* 2020 May 5;874:172991. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.172991. PMID: 32044323. Praca przeglądowa.
2. Jazowiecka-Rakus J, Sochanik A, Rusin A, Hadryś A, Fićyk W, Villa N, Rahman MM, Chmielik E, Franco LS, McFadden G. Myxoma Virus-Loaded Mesenchymal Stem Cells in Experimental Oncolytic Therapy of Murine Pulmonary Melanoma. *Mol Ther Oncolytics.* 2020 Jul 6;18:335-350. doi: 10.1016/j.omto.2020.07.003. PMID: 32775618; Praca oryginalna.
3. Jazowiecka-Rakus J, Hadryś A, Rahman MM, McFadden G, Fidyk W, Chmielik E, Pazdzior M, Grajek M, Kozik V, Sochanik A. Myxoma Virus Expressing LIGHT (TNFSF14) Pre-Loaded into Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Is Effective Treatment for Murine Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 19;13(6):1394. doi: 10.3390/cancers13061394. PMID: 33808692; Praca oryginalna.
4. Jazowiecka - Rakus J, Sochanik A, Hadryś A, Fidyk W, Chmielik E, Rahman MM, McFadden G. Combination of LIGHT (TNFSF14)-Armed Myxoma Virus Pre-Loaded into ADSCs and Gemcitabine in the Treatment of Experimental Orthotopic Murine Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2022 Apr 16;14(8):2022. doi: 10.3390/cancers14082022. PMID: 35454928; praca oryginalna.



Cykl publikacji dr Jazowieckiej-Rakus przedstawionych jako osiągnięcie naukowe habilitacyjne dotyczy bardzo ważnego i aktualnego tematu możliwości dostarczania leków przeciwnowotworowych bezpośrednio do komórek nowotworowych. Jest to kwestia istotna dla efektywnej terapii wielu rodzajów nowotworów, w tym między innymi raka trzustki. Habilitantka podjęła próbę wykorzystania wirusa myksomatozy oraz komórek macierzystych mezenchymalnych jako strategii terapii przeciwnowotworowych.

Pierwsza praca (P1) stanowi przegląd aktualnej literatury dotyczy postępów w inżynierii genetycznej, które doprowadziły do powstania niektórych wirusów jako potencjalnych terapeutów przeciwnowotworowych. Wirusy onkolityczne łączą w sobie zdolność do samoreplikacji z działaniem przeciwnowotworowym: onkolitycznym oraz immunostymulacyjnym. Jednak, jak wszystkie wirusy, mogą powodować odpowiedź przeciwwirusową po podaniu ogólnoustrojowym. Komórki macierzyste mezenchymalne, (stromalne) to komórki niezróżnicowane o wysokim potencjale proliferacyjnym i zdolnościami do różnicowania się w wiele typów komórek. Ze względu na ich tropizm do nowotworów, komórki macierzyste mezenchymalne „załadowane” wirusem mogą ułatwić dostarczanie leku do guza. Ochrona konstruktów wirusowych przed odpowiedzią immunologiczną gospodarza czyni te komórki obiecującym narzędziem w terapii nowotworów, szczególnie trudno dostępnych dla leków oraz komórek układu immunologicznego. W pracy przeglądowej habilitantka odniosła się również do stanowisk krytycznych wobec stosowania tych komórek jako narzędzi terapeutycznych. Habilitantka zwróciła uwagę również na kwestię bezpieczeństwa i skuteczność tych komórek. Praca stanowi przegląd literatury, nie zawiera natomiast oryginalnych wyników. Mimo to, uważam że stanowi istotne podwaliny i wprowadzenie do kolejnych prac oryginalnych. Habilitantka stworzyła koncepcję pracy, nadzorowała dobór publikacji źródłowych, była również odpowiedzialna za redakcję oraz edycję manuskryptu.

Wyniki prac oryginalnych (P2,P3,P4) wskazują, że komórki macierzyste pochodzenia mezenchymalnego z umieszczonymi wirusami stanowią obiecującą strategię w terapii nowotworów, zwłaszcza w przypadku raka trzustki. Wirusy onkolityczne, takie jak wirus myksomatozy (MYXV) lub wirusy modyfikowane genetycznie genem LIGHT (TNFSF14), wykazują potencjał zarówno do niszczenia komórek nowotworowych, jak i wzmacniania odpowiedzi immunologicznej przeciwko nowotworom. Praca oryginalna (P2; Molecular Therapy: Oncolytics 2020) dotyczy eksperymentalnej terapii czerniaka u myszy szczepu C57BL/6 za pomocą komórek macierzystych mezenchymalnych (MSCs) z umieszczonym wirusem myksomatozy. Komórki macierzyste izolowane były ze szpiku, a następnie potwierdzano ich aktywność i fenotyp przy pomocy cytometrii przepływowej i odpowiednich barwień. Habilitantka wykazała na modelu przeszczepialnego czerniaka płuca u myszy wysoką skuteczność niszczenia komórek nowotworowych przez układ komórek MSCs przenoszących



konstrukt wirusa myksomatozy z wklonawym genem zawierającym sekwencję kodującą IL-15. Dodatkowo, wyniki wskazują na pobudzenie odpowiedzi immunologicznej wobec komórek nowotworowych przez tak zastosowany układ doświadczalny. W pracy wykazano również, że konstrukty wirusa MYXV infekują i niszczą *in vitro* komórki mysich i ludzkich linii czerniaka. Co ważne, zainfekowanie komórek MSCs wirusem nie powodowało znacznego spadku w ich przeżywalności. Praca dostarcza bardzo cennych obserwacji nad możliwościami wykorzystania opisanego terapii w przyszłych próbach leczenia czerniaka. Zgodnie z oświadczeniami autorów udział habilitantki w przygotowaniu publikacji był kluczowy i polegał m.in. na opracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu hipotezy badawczej, zaprojektowaniu eksperymentów. Habilitantka nadzorowała badania *in vitro* i wykonała część eksperymentów *in vitro* oraz eksperymenty *in vivo*. Pani doktor dokonała również analizy i interpretacji otrzymanych wyników, zredagowała merytorycznie także całość manuskryptu.

Druga praca oryginalna (P3; Cancer, 2023) dotyczy leczenia gruczolowego raka trzustki (*Pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC) u myszy za pomocą wirusa myksomatozy (MYXV) z wprowadzonym genem kodującym białko LIGHT (TNFSF14). W modelu doświadczalnym wirus został wprowadzony do komórek macierzystych tkanki tłuszczowej (ADSCs). Rak trzustki jest wciąż ogromnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny z uwagi między innymi na jego niską immunogenność i duże ryzyko tworzenia przerzutów. Wirusy które mają działanie onkolityczne, a jednocześnie posiadające efekt stymulujący układ immunologiczny mogą być obiecującą strategią w leczeniu raka trzustki. Stąd, podjęty przez habilitantkę temat jest bardzo istotny klinicznie. Praca dostarczyła wyników wskazujących, że ADSCs wcześniej wypełnione wirusem z transgenem i podane drogą domięśniową umożliwiają skuteczne dostarczenie wirusa onkolitycznego do miejsc tkanki nowotworowej, jednocześnie powodujące zmniejszenie guza. Na podstawie oświadczeń autorów publikacji można stwierdzić, że udział habilitantki w powstawaniu publikacji był bardzo istotny. Dotyczył on opracowania koncepcji pracy, eksperymentów badawczych a także nadzorowania badań *in vitro* oraz wykonania eksperymentów *in vivo* (między innymi ortotopowe chirurgiczne procedury implantacji tkanki nowotworowej). Habilitantka również wykonała część badań molekularnych, dokonała analizy statystycznej, interpretacji wyników, zredagowała merytorycznie całość manuskryptu oraz przygotowała odpowiedzi dla recenzentów i nadzorowała korektę ostatecznej wersji manuskryptu. Konstrukty wirusa myksomatozy, które były wykorzystane w badaniach zostały opracowane w Uniwersytecie Arizona (Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe) przez zespół Profesora Granta McFaddena, z którym habilitantka współpracuje od kilku lat.

Trzecia praca oryginalna (P4, Cancer, 2022) dotyczy leczenia eksperymentalnego ortotopowego gruczolowego raka trzustki u myszy z wykorzystaniem gemcytabiny (GEM) oraz wirusa myksomatozy (vMyx-LIGHT) umieszczonego wcześniej w ludzkich komórkach macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej (ADSCs). W pracy wykazano m.in. różnice w żywotności komórek nowotworowych oraz ADSCs po traktowaniu badanym konstruktem. Wykazano również, że ekspresja kodowanego przez wirusa białka LIGHT zwiększała napływ limfocytów T do miejsca guza. ADSCs wcześniej załadowane vMyx-LIGHT umożliwiły



skuteczne dostarczenie konstruktów onkolitycznych do tkanki nowotworowej i wywołały istotną odpowiedź immunologiczną. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że dostarczenie ukierunkowanego/osłoniętego wirusa w połączeniu z blokowaniem sygnalizacji TGF- β jest obiecującą strategią leczenia raka trzustki. Udział habilitantki w powstaniu publikacji był również bardzo istotny. Dotyczył on opracowania koncepcji pracy, części eksperymentów badawczych, a także nadzorowania badań *in vitro* oraz wykonania eksperymentów *in vivo*. Habilitantka wykonała część badań molekularnych (analizy RT-PCR), dokonała analizy statystycznej, interpretacji wyników, zredagowała merytorycznie całość manuskryptu oraz przygotowała odpowiedzi dla recenzentów i nadzorowała korektę ostatecznej wersji manuskryptu.

Podsumowując, recenzowane osiągnięcie naukowe stanowi cykl artykułów naukowych powiązanych tematycznie, opublikowanych w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym wnoszących znaczny i oryginalny wkład w rozwój nauk medycznych. Przedstawione w osiągnięciu habilitacyjnym prace mają duże znaczenie poznawcze oraz potencjalne znaczenie kliniczne. Wyniki tych prac mogą przysłużyć się do opracowania i wdrożenia nowych terapii komórkowych opartych na komórkach pochodzenia mezenchymalnego w połączeniu z wirusami onkolitycznymi. Warto również podkreślić wybór bardzo ciekawej i ważnej klinicznie tematyki badawczej, jak również dobór adekwatnych i zaawansowanych technik badawczych. Przedstawione prace mogą być również podstawą do opracowywania nowych projektów naukowych i aplikowania o kolejne granty naukowe.

Ocena aktywności naukowej

Habilitantka wykazuje dużą aktywność naukową, realizuje szereg projektów naukowych, jak również współpracuje z ośrodkami zagranicznymi. Na podstawie analizy bibliometrycznej dorobek naukowy habilitantki to sześć publikacji przed uzyskaniem doktora o łącznym IF=5,8 oraz 13 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora o łącznym IF=69,15. Sumaryczny dorobek naukowy według analizy biometrycznej to IF=74,99 oraz 1023 punkty MEiN, Indeks Hirscha =10 wg Web of Science, bez autocytowań: 9 (stan na dzień 16.09.2022). Pani doktor brała również udział w szeregu konferencji naukowych w Polsce i za granicą. Habilitantka brała również aktywny udział w popularyzacji nauki prezentując swoje wyniki badań szerszemu gronu odbiorców. Habilitantka brała także udział w organizowaniu konferencji krajowych. Habilitantka była również kierownikiem projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki pt. "Ocena układu terapeutycznego: zrekombinowany onkolityczny wirus myksomatozy i mezenchymalne komórki macierzyste w doświadczalnej terapii nowotworów" (2017-2022). Warto podkreślić, iż habilitantka była aktywna naukowo zarówno przed, jak również po uzyskaniu stopnia doktora, realizując szereg projektów i grantów finansowanych m.in. przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji, Komitet Badań Naukowych lub naukową fundację Polpharmy. Projekty te dotyczyły między innymi leczenia eksperymentalnego czerniaka, nowych formułacji liposomowych, badania mikrośrodowiska



nowotworu, inhibitorów angiogenezy czy też profilu ekspresji genów w komórkach czerniaka. W latach 2012-2015 habilitantka odbyła staż w Zakładzie Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu w Liège, Belgia. Pani dr Joanna Jazowiecka-Rakus od roku 2002 była związana z Narodowym Instytutem Onkologii, Oddział w Gliwicach (biolog, asystent, adiunkt). Habilitantka odbyła również roczny staż jako wolontariusz w Laboratorium Biologii Rozwoju i Nowotworów Uniwersytetu w Liège. Habilitantka odbyła również staż w ramach programu wspólnotowego Sokrates/Erasmus w Laboratorium Kontroli Jakości i Higieny Żywności (Ateny, Grecja). W 2019 r. habilitantka odbyła krótki 10-dniowy staż w Instytucie Badań nad Rakiem w Londynie.

Habilitantka bierze również aktywny udział w kształceniu młodej kadry będąc opiekunem szeregu prac magisterskich oraz sprawując opiekę nad praktykami studenckimi. Pani doktor recenzowała artykuły naukowe z czasopism o zasięgu międzynarodowym, brała aktywny udział w szkoleniach oraz była ekspertem w zespole badawczo-projektowym przy Centrum Nowoczesnego Kształcenia Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Habilitantka otrzymała również za swoje badania wyróżnienia oraz nagrody, w tym między innymi pierwsze miejsce w kategorii „Nowe Strategie Terapeutyczne” VII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice 2020.

Wniosek końcowy

W oparciu o ocenę osiągnięcia naukowego oraz wysokiej aktywności naukowej, jak również działalności organizacyjnej stwierdzam, że Pani dr Joanna Jazowiecka-Rakus spełnia wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (z późn. zm). Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem popierającym nadanie stopnia doktora habilitowanego Pani dr Joannie Jazowieckiej-Rakus.

Zakład Embriologii
Pracownia Inżynierii Tkankowej
i Medycyny Regeneracyjnej

prof. dr hab. Michał Piśula
Profesor