



Warszawa, 30.05.2023

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym

Pani doktor nauk medycznych Joanny Jazowieckiej-Rakus,
ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Opinię przygotowano w odpowiedzi na pismo z dn. 24 marca 2023 r., przesłane przez
zastępcę Dyrektora ds. Naukowych Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii
Sklódowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego, Pana dr hab. n. med. Michała
Mikuli, prof. Instytutu, w oparciu o art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce
z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późniejszymi zmianami).

Przedstawione do oceny dokumenty dotyczące:

(i) osiągnięcia naukowego Pani doktor nauk medycznych Joanny Jazowieckiej-Rakus
zatytułowanego „Zmodyfikowany wirus myksomatozy oraz mezenchymalne komórki macierzyste
w doświadczalnej terapii przeciwnowotworowej”

(ii) oraz dorobku Kandydatki

odpowiadają ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora
habilitowanego.

1. Przebieg pracy zawodowej

Pani dr Joanna Jazowiecka-Rakus w roku 2001 ukończyła studia magisterskie na
Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska w Uniwersytecie Śląskim w Katowicach. W roku
2007 przedstawiła rozprawę doktorską „Wazostatyna w terapii czerniaka B16(F10) u myszy”
i decyzją Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna.

Od 2002 r. jest zawodowo związana z Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii
Sklódowskiej-Curie – Państwowym Instytutem Badawczym O/Gliwice (poprzednio:
Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie). Przez większość kariery pracowała
w Zakładzie Biologii Molekularnej kolejno na stanowiskach: biologa (9 miesięcy), asystenta



naukowo-badawczego (5 lat), adiunkta naukowo-badawczego (od 2007 r.).

Od roku 2020 pozostaje pracownikiem naukowo-badawczym Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego na stanowisku adiunkta. Obecnie kieruje grupą badawczą, w skład której wchodzi doktoranci oraz studenci uczelni śląskich. Co istotne, w latach 2011-2015 odbyła staże naukowe w Pracowni Immunologii-Wakcynologii w Laboratorium Biologii Rozwoju i Nowotworów oraz Zakładzie Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Uniwersytetu w Liege w Belgii. Dodatkowo, w 2017 r. odbyła miesięczny staż naukowy w Uniwersytecie Stanowym Arizony w Tempe (USA), w zespole profesora Granta McFaddena, kierującego Biodesign Center for Immunotherapy, Vaccines and Virotherapy.

W trakcie dotychczasowej kariery Habilitantka uczestniczyła w wielu projektach badawczych (12 krajowych i 2 zagranicznych). W ostatnim okresie otrzymała grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Harmonia 8, dotyczący nowych terapii w leczeniu źle rokujących nowotworów (czerniaka, raka trzustki i glejaka). Kierowała dwoma innymi grantami (w tym jednym zagranicznym), a w pozostałych projektach pełniła rolę aktywnego członka zespołów badawczych. Kandydatka aktywnie poszerzała swoje kompetencje poprzez udział w szkoleniach w krajowych i zagranicznych (potwierdzone certyfikatami). Nowo zdobyte umiejętności m.in. z zakresu chirurgii i mikrochirurgii zwierząt, z sukcesem wykorzystwała w prowadzonych pracach badawczych. Habilitantka uzyskała również kilka nagród naukowych za swoje osiągnięcia.

Podsumowując przebieg kariery zawodowej Habilitantki stwierdzam, że okresy, w których uzyskiwała kolejne stopnie naukowe oraz odbyte staże zagraniczne świadczą o dobrze zaplanowanym, zrównoważonym i przemyślanym rozwoju naukowym. Na każdym z etapów Kandydatka zdobywała nowe kompetencje (potwierdzone publikacjami, certyfikatami, zdobywanymi grantami). Świadczy to o dobrym przygotowaniu Kandydatki do samodzielnego inicjowania i prowadzenia prac badawczych oraz opieki nad zespołem.



2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Habilitantka, jako osiągnięcie naukowe pt. „Zmodyfikowany wirus myksomatozy oraz mezenchymalne komórki macierzyste w doświadczalnej terapii przeciwnowotworowej” przedstawiła cykl czterech prac. Sumaryczne wskaźniki publikacji wchodzących w skład dzieła wynoszą: IF = 24,782 oraz 480 pkt. MNiE. Publikacje powstały w latach 2020–2022 i Kandydatka jest ich pierwszym lub ostatnim autorem. Trzy prace to artykuły oryginalne, opublikowane kolejno w:

[1] Molecular Therapy Oncolytics: „*Myxoma Virus-Loaded Mesenchymal Stem Cells in Experimental Oncolytic Therapy of Murine Pulmonary Melanoma*”, IF = 7,200;

[2] Cancers: “*Myxoma Virus Expressing LIGHT (TNFSF14) Pre-Loaded into Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Is Effective Treatment for Murine Pancreatic Adenocarcinoma*”, IF = 6,575;

[3] Cancers: “*Combination of LIGHT (TNFSF14)-Armed Myxoma Virus Pre-Loaded into ADSCs and Gemcitabine in the Treatment of Experimental Orthotopic Murine Pancreatic Adenocarcinoma*”, IF = 6.575.

Jedna z publikacji [4], to praca poglądowa opublikowana w European Journal of Pharmacology (“*Mesenchymal stem cells as carriers for systemic delivery of oncolytic viruses*”), IF = 4,432.

Zainteresowania naukowe Kandydatki wpisują się w poszukiwanie i testowanie nowatorskich metod terapii guzów, zwłaszcza tych trudnych w leczeniu i cechujących się znacznym stopniem złośliwości. Przykładem takich raków są uwzględnione przez Habilitantkę w analizach: rak trzustki i czerniak. W przedstawionych badaniach Kandydatka stosowała modelowe linie komórkowe (warunki *in vitro*) oraz model zwierzęcy (warunki *in vivo*) oraz zaawansowane techniki inżynierii genetycznej i biologii molekularnej.

W swoich pracach Kandydatka skupia się szczególnie na testowaniu alternatywnych do obecnie stosowanych strategii. Eksploruje potencjał terapeutyczny zmodyfikowanych genetycznie wirusów onkolitycznych. Proponuje i testuje jako potencjalne narzędzie w terapii przeciwnowotworowej zmodyfikowany wirus myksomatozy. Jak wskazują wyniki Jej badań, konstrukt ten wykazuje działanie onkolityczne i immunomodulacyjne. Jako nośnik cząsteczek wirusa wykorzystuje mezenchymalne komórki macierzyste zainfekowane *ex vivo*.



Pierwsza z wymienionych prac oryginalnych („*Myxoma Virus-Loaded Mesenchymal Stem Cells in Experimental Oncolytic Therapy of Murine Pulmonary Melanoma*”) dotyczy terapii czerniaka płuca wywołanego doświadczalnie u myszy (C57BL6). W projekcie testowała efektywność działania przeciwnowotworowego skonstruowanych we współpracy z zespołem z USA cząsteczek wirusa myksomatozy. Zrekombinowane cząsteczki wirusa niosły sekwencję kodującą myszą interleukinę 15, w celu aktywacji komórek układu immunologicznego (NK i limfocytów T CD8+). Cennym elementem tych badań było dowiedzenie, że mezenchymalne komórki macierzyste zakażone rekombinowanym wirusem są stabilne i pozwalają na uzyskanie wysokiego miana wirusa w obrębie zajętej tkanki, tj. płuca. Jest to istotne, ponieważ wyzwaniem w nowoczesnych terapiach staje się właśnie skuteczne dostarczenie związków o właściwościach terapeutycznych w obszar chorej tkanki i ich stabilność. Habilitantka wykazała efektywność działania testowanego układu. Dodatkowo zaobserwowała pobudzenie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej przez badany konstrukt. Zgadzam się z Habilitantką, że skojarzenie opisanej terapii z interwencjami opartymi o specyficzne kliniczne inhibitory, czy celowane chemioterapeutyki może wywołać efekt synergistyczny i istotnie zwiększyć skuteczność leczenia.

W kolejnej pracy („*Myxoma Virus Expressing LIGHT (TNFSF14) Pre-Loaded into Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Is Effective Treatment for Murine Pancreatic Adenocarcinoma*”) Kandydatka podjęła się oceny skuteczności działania nowego narzędzia złożonego tym razem z cząsteczek wirusa myksomatozy kodującego białko immunomodulacyjne LIGHT (TNFSF14), należące do rodziny ligandów czynnika martwicy nowotworu (TNF). Oczekiwanym efektem z zastosowania w terapii takiego konstruktu było zwiększenia nasilenia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom guza. Narzędzie to, jak w poprzedniej pracy, zostało opracowane we współpracy z zespołem prof. G. McFadden’a z USA. Jako nośnik tego konstruktu Kandydatka zastosowała mezenchymalne komórki macierzyste pozyskane z ludzkiej tkanki tłuszczowej, a efektywność terapeutyczną konstruktu testowała w warunkach *in*



in vitro z zastosowaniem mysiej linii gruczolakoraka trzustki oraz linii ludzkich wyprowadzonych z gruczolakoraka trzustki.

Habilitationka dowiodła, że podobnie do konstruktu analizowanego powyżej, żywotność komórek macierzystych pozyskanych z ludzkiej tkanki tłuszczowej i zakażonych nowym konstruktorem wirusowym pozostawała wysoka, co sugeruje ich użyteczność w zastosowaniach *in vivo*. Obserwowała istotny spadek żywotności modelowych komórek rakowych w testach *in vitro* po zakażeniu konstruktorem.

Co ważne, w przeprowadzonych badaniach *in vivo* z wykorzystaniem modelu mysiego, potwierdziła zdolność testowanego układu do niszczenia doświadczalnych ognisk raka trzustki i w efekcie wydłużenie przeżycia chorych zwierząt. Obserwowała zarówno zmniejszenie masy guzów oraz zwiększenie puli limfocytów cytotoksycznych CD8+ w tkance trzustki.

Wyniki z kontynuacji tych badań zostały zaprezentowane w trzecim z oryginalnych artykułów Habilitationki („*Combination of LIGHT (TNFSF14)-Armed Myxoma Virus Pre-Loaded into ADSCs and Gemcitabine in the Treatment of Experimental Orthotopic Murine Pancreatic Adenocarcinoma*”). Kandydatka opisała w nim wyniki badań nad kombinowaną terapią gruczolaka trzustki z użyciem modelu mysiego. W eksperymentach ponownie użyła: (i) konstruktu wirusa myksomatozy kodującego białko immunomodulacyjne LIGHT i jako ich nośnika mezenchymalnych komórek macierzystych pozyskanych z ludzkiej tkanki tłuszczowej oraz (ii) chemoterapeutyku (gemcytabiny). W eksperymentach *in vitro*, stosując panel ludzkich i mysich linii komórkowych raka trzustki wykazała działanie synergistyczne testowanego układu, obserwując istotny spadek przeżywalności komórek traktowanych jednocześnie lekiem i rekombinowanym wirusem. Przeciwnowotworowy efekt takiego podejścia terapeutycznego również testowała w modelu *in vivo* w immunokompetentnych myszach (C57BL6) z wywołanymi doświadczalnie ogniskami gruczolaka trzustki. Co ciekawe, lepsze rezultaty terapeutyczne zaobserwowała po zastosowaniu samego rekombinowanego wirusa, niż w wyniku terapii łączonej (z chemioterapeutykiem). Badania te Habilitationka uzupełniła o analizę poziomu napływu limfocytów T (CD8+)



w trzustce, przy czym zaobserwowała ich największe populacje po zastosowaniu konstruktu opartego o wirusa zaś najniższe w grupie myszy którym podawano chemioterapeutyk (w tym również w kombinacji z wirusem). Dodatkowo dokonała (metodą PCR w czasie rzeczywistym) pomiaru ekspresji wybranych genów związanych z odpowiedzią odpornościową i wykazała zwiększony poziom aktywacji markerów naciekających efektorowych komórek T, potwierdzając aktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w wariantach, w których stosowany był tylko konstrukt wirusa.

W konkluzji proponuje, że poprawy skuteczności leczenia bardziej należy upatrywać w kombinacyjnym stosowaniu testowanego narzędzia w połączeniu z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych niż klasycznych chemioterapeutyków.

Praca poglądowa włączona do cyklu („*Mesenchymal stem cells as carriers for systemic delivery of oncolytic viruses*”) jest doskonałym opracowaniem stanu wiedzy dotyczącego wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych. Publikacja ta jest najstarszą z prac włączonych do dzieła i zgadzam się z Kandydatką, że dokonany przegląd stanu wiedzy stanowił doskonale preludium do opracowania własnego unikalnego narzędzia terapeutycznego opartego o konstrukty wirusa myksomatozy przy zastosowaniu mezenchymalnych komórek macierzystych jako ich nośnika.

We wszystkich publikacjach oryginalnych Habilitantka jest pierwszym autorem, natomiast w pracy poglądowej jest autorem ostatnim. Co ważne, we wszystkich publikacjach wchodzących w skład dzieła Kandydatka jest autorem korespondencyjnym. Jej wiodący udział w powstaniu artykułów wynika z opisu zawartego w podsekcjach „*authors contribution*” w każdej z prac oryginalnych oraz z załączonych oświadczeń współautorów. Sumaryczny IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 24,780 i 480 pkt MEiN. Biorąc pod uwagę stosunkowo krótki okres od momentu opublikowania prac wchodzący w skład osiągnięcia, wskaźnik ich cytowań jest wysoki (wynosi 63), co świadczy o znaczącym oddziaływaniu opublikowanych wyników/prac na międzynarodowe środowisko naukowe.

Podsumowując ocenę prac zgłoszonych do osiągnięcia habilitacyjnego uważam, że



charakteryzuje je spójność tematyczna oraz zaawansowany poziom naukowy, nowatorstwo, jak również aplikacyjność. Przedstawione do oceny osiągnięcie wpisuje się w najnowsze trendy badawcze, które zakładają kombinacyjne podejście pozwalające na wydajniejsze dostarczanie już istniejących leków do komórek nowotworowych w celu ich skutecznej eliminacji, przy jednoczesnym zminimalizowaniu skutków ubocznych towarzyszących terapii.

3. Ocena pozostałego (nie wchodzącego w skład dzieła) dorobku naukowego

Pozostały dorobek publikacyjny obejmuje 15 prac o łącznym wskaźniku IF = 50,213, z czego dziewięć prac było opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Co najmniej 4 z tych prac są wynikiem odbytego stażu naukowego. Prace te dotyczą badań z dziedzin: wirologia, immunologia i onkologia, i są powiązane z głównym nurtem badawczym Kandydatki. W żadnej z tych 9 prac uzyskanych po doktoracie i niewłączonych do dzieła Habilitantka nie jest pierwszym/ostatnim autorem. Większość z tych prac cechuje wysoki poziom naukowy, który odzwierciedlają liczne cytacje i sumaryczny IF.

Wskaźniki całego dorobku naukowego są satysfakcjonujące i wynoszą 74,999 pkt. IF, 1023 pkt MNiE, indeks $h = 10$. Obecnie baza Scopus wskazuje liczbę 376 cytacji, ze wszystkich publikacji Habilitantki. Dodatkowo Kandydatka jest autorką/współautorką licznych (> 60) komunikatów zjazdowych. Aktywnie uczestniczyła w wielu polskich i zagranicznych zjazdach naukowych, prezentując wyniki swoich badań w formie ustnej oraz plakatów, za które była nagradzana.

Osiągnięcia w zakresie zdobywania funduszy na realizację badań i udział w licznych projektach finansowanych ze środków zewnętrznych przedstawiłem powyżej i uważam za istotne i wyróżniające.

Podsumowując, również pozytywnie oceniam część dorobku naukowego Kandydatki *nie wchodzącego w skład dzieła*. Świadczy on o dużej aktywności Habilitantki, gotowości do podejmowania współpracy naukowej na wielu polach oraz gotowości do zdobywania nowych umiejętności i poszerzania horyzontów naukowych. Cechuje Kandydatkę również umiejętność wykorzystania zdobytej wiedzy i kwalifikacji w planowaniu i realizacji własnych projektów.



4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Ze względu na charakter Jednostki, w której jest zatrudniona, Habilitantka nie prowadzi zajęć ze studentami w formacie, jaki umożliwiają uczelnie wyższe kształcące w ramach studiów I/II stopnia. Pomimo to, Kandydatka wykazała dużą aktywność w zakresie kształcenia, sprawując opiekę nad studentami w ramach wolontariatów, praktyk i staży studenckich realizowanych w macierzystej placówce. Dodatkowo opiekowała się studentami realizującymi prace magisterskie oraz inżynierskie, które były realizowanych m.in. we współpracy z Politechniką Śląską w Gliwicach.

Wraz z dr Aleksandrem Sochanikiem stworzyła i kieruje Pracownią Wirusoterapii Onkolitycznej i Nanonośników Leków w macierzystym Instytucie, gdzie realizuje swoje badania. Ta zespołowa praca zaowocowała wieloma wspólnymi publikacjami. Aktywnie współpracuje z badaczami z zespołów naukowych należących do Jednostki, w której Kandydatka pracuje, jak i z innych ośrodków, w tym zagranicznych.

Wygłaszała liczne wykłady i seminaria w placówkach naukowych polskich i zagranicznych, z którymi również współpracuje. W latach 2020-2021 była ekspertem w finansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego programie tzw. „kształcenia zorientowanego projektowo”, realizowanym przy Centrum Nowoczesnego Kształcenia Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Projekt dotyczył antynowotworowej terapii fotodynamicznej w hamowaniu rozwoju macierzystych komórek nowotworowych i ograniczaniu infekcji wirusowych u osób otyłych. Kandydatka jest członkiem Stowarzyszenia na Rzecz Wspierania Badań nad Rakiem oraz Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych. Habilitantka również recenzowała manuskrypty dla czasopism naukowych *Molecular Therapy* (IF = 12,91) oraz *Molecular Therapy Oncolytics* (IF = 6,311). Resumując, dorobek dydaktyczny i organizacyjny oceniam jako znaczący i spełniający wymagania ustawowe.



5. Wniosek końcowy

W oparciu o pozytywną ocenę dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego, a także dostarczonych informacji o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym, stwierdzam, że Habilitantka spełnia ustawowe wymogi stawiane Kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Pozytywnie opiniuję wniosek Habilitantki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, i wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Pani doktor nauk medycznych Joanny Jazowieckiej-Rakus do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.