

Kraków dn. 31.05.2024



Recenzja dorobku naukowego dr Izabeli Papiewskiej-Pająk w związku z jej wnioskiem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Wydział
Biochemii,
Biofizyki i
Biotechnologii UJ

1. Sylwetka Kandydatki

Pani dr Izabela Papiewska-Pająk ukończyła studia na kierunku biologia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego w 2000 roku, a rozprawę doktorską pt. „Autokrylna aktywacja komórek śródbłonna przez VEGF-D; wpływ na właściwości wybranych białek zaangażowanych we wczesne etapy zmian proangiogennych” przygotowała pod opieką prof. dr hab. Czesława Cierniewskiego i obroniła w roku 2009. W latach 2000-2013 pracowała w Zakładzie Biofizyki Molekularnej i Medycznej Instytutu Fizjologii i Biochemii Uniwersytetu Medycznego (do 2002 Akademii Medycznej) w Łodzi, a od roku 2013 pracuje w Instytucie Biologii Medycznej PAN w Łodzi, gdzie pierwotnie zajmowała stanowisko asystenta, a obecnie jest adiunktem w Pracowni Sygnalizacji Komórkowej. W latach 2020-21 dr Izabela Papiewska-Pająk pracowała również w Laboratorium Wirusów Oddechowych Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie zajmowała się diagnostyką SARS-CoV-2. W międzyczasie ukończyła ona studia podyplomowe na Wydziale Organizacji i Zarządzania Politechniki Łódzkiej z zakresu „Zarządzania projektem badawczym i komercjalizacji wyników badań” (2011-2013) oraz odbyła dwa staże naukowe we Francji. Na uwagę zasługuje też ukończenie przez nią kompleksowego szkolenia dla osób wykonujących doświadczenia in vivo, w tym: sprawujących opiekę nad zwierzętami, uczestniczących w wykonywaniu procedur oraz uśmiercających zwierzęta, odpowiedzialnych za nadzór nad innymi osobami oraz odpowiedzialnych za planowanie procedur i doświadczeń (PoLLASA; 2017). **Taki stan rzeczy świadczy o wszechstronnym i dynamicznym rozwoju zawodowym Kandydatki, związanym z działalnością w kilku (krajowych i zagranicznych) placówkach naukowych.**

prof. dr hab.
Jarosław Czyż

ul. Gronostajowa 7
30-387 Kraków
tel. +48(12) 664 6146
fax +48(12) 664 69 02
e-mail:
jarek.czyz@uj.edu.pl

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę wniosku dr Izabeli Papiewskiej-Pająk zatytułowane: „Wybrane czynniki indukujące zmiany prowadzące do progresji nowotworowej w aspekcie oddziaływań komórek raka jelita grubego i komórek mikrośrodowiska guza oraz niszy pre-metastatycznej” to cykl czterech prac doświadczalnych i jednej przeglądowej opublikowanych w czasopiśmie o „sumarycznym” IF równym 21.413 (640 pkt MNiSW), które cytowane były dotychczas 45 razy (wg danych z wniosku). Wiodący udział Kandydatki w tych

publikacjach został potwierdzony zarówno oświadczeniami współautorów, jak i faktem jej „pierwszego” autorstwa w czterech i autorstwa „korespondencyjnego” w trzech z nich. Skoncentrowane są one na dwóch interesujących poznawczo i istotnych z aplikacyjnego punktu widzenia aspektach progresji nowotworowej: (i) wpływie czynników wzrostowych z rodziny VEGF na cechy fenotypowe komórek śródbłonna potencjalnie indukujące patologiczne ścieżki angiogenezy, które są charakterystyczne dla guzów i nisz pre-metastatycznych, oraz (ii) powiązaniach między przejściami fenotypowymi zaangażowanymi w inwazję nowotworową a systemowymi szlakami komunikacyjnymi potencjalnie indukującymi rozwój nisz pre-metastatycznych.

W dwóch pracach wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego p. dr Izabeli Papiewskiej-Pająk analizowano problem szeroko rozumianej regulacji funkcji barierowej śródbłonna. W pierwszej z nich, pt. **„NFAT2 regulates COX-2 expression and modulates the integrin repertoire in endothelial cells at the crossroads of angiogenesis and inflammation” (Experimental Cell Research, 2014; 324(2), 124-136)**, pokazano, że VEGF-A podnosi aktywność niektórych integryn w komórkach śródbłonna w sposób zależny od aktywności czynnika NFAT2, który również bezpośrednio indukuje aktywność COX2. Jednoczesne zaangażowanie osi sygnałowej kalcyneuryna-NFAT w regulację funkcji COX2 i integryn w komórkach śródbłonna stanowiło novum w obszarze wiedzy obejmującym mechanizmy regulujące relacje między szlakami zaangażowanymi w homeostazę redoks, angiogenezę i regulację funkcji barierowych śródbłonna. Druga z publikacji nawiązujących do tej tematyki, pt. **“Vascular endothelial growth factor-D modulates oxidant-antioxidant balance of human vascular endothelial cells” (Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017;21(6):1139-1149)** dotyczy funkcji egzogenego VEGF-D w homeostazie redoks komórek śródbłonna w czasie patologicznej angiogenezy. Przedstawione w nich obserwacje wskazują na rolę VEGF-D w modulacji homeostazy redoks komórek śródbłonna w mikrośrodowisku guza, który to czynnik działa poprzez mTOR-zależną aktywację systemów ochrony komórek przed stresem oksydacyjnym związaną z mobilizacją peroksyredoksyn. Wyniki opisane w obu artykułach stanowią znaczący wkład w poznanie roli egzogennych sygnałów w regulacji patologicznej angiogenezy i upośledzenia barierowej funkcji nabłonka w stanach patologicznych.

Z drugiej strony wiadomo, że sygnały proangiogenne indukowane są przez komórki i ekosystemy nowotworowe, szczególnie te, w których doszło do aktywacji procesów progresji nowotworowej. Zaangażowanie białka Snail-1 w te procesy znalazło swój syntetyczny opis w artykule przeglądowym pt. **“Expression and activity of SNAIL transcription factor during epithelial to mesenchymal transition (EMT) in cancer progression” (Postepy Hig. Med. Dośw. 2016; 70(0):968-980)**. Zawarto w nim kompendium wiedzy nt. roli Snail-1 w regulacji potencjału inwazyjnego komórek nowotworowych, w tym poczyniono pewne odniesienia do roli Snail-1 i przejścia epithelialno-mezenchymalnego w regulacji sekretomu komórek nowotworowych

potencjalnie zaangażowanego w powstawanie tzw. „nisz pre-metastatycznych”. Rozważania zawarte w tej pracy stały się podstawą dwóch artykułów doświadczalnych skoncentrowanych na interakcjach między komórkami guzów pierwotnych z niszami pre-metastatycznymi. W pierwszym z nich pt. **„Glypican-1 level is elevated in extracellular vesicles released from MC38 colon adenocarcinoma cells overexpressing Snail”** (Cells, 2020; 9(7):1585), zanalizowany został wpływ nadekspresji Snail-1 na poziom i aktywność metaloproteinaz i proteoglikanów w mysich komórkach raka jelita grubego oraz w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych (EVs) przez nie wydzielanych. Z wykorzystaniem wariantów linii komórek raka jelita grubego HT29 wykazujących stabilną nadekspresję Snail-1 wykazano powiązania między poziomami czynnika transkrypcyjnego Snail-1 w komórkach raka jelita grubego, indukcją procesu EMT, a aktywnością metaloproteinazy MMP-14 oraz obecnością glipikanu-1 w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych.

Z kolei w oryginalnym artykule pt. **“Snail overexpression alters the microRNA content of extracellular vesicles released from HT29 colorectal cancer cells and activates pro-inflammatory state in vivo”** (Cancers (Basel), 2021; 3(2):172), potwierdzono zależną od czynnika Snail-1 rolę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs) w regulacji homeostazy niszy pre-metastatycznej przez komórki raka jelita grubego. Przy wykorzystaniu zaawansowanych technik analizy EVs, w tym zaadoptowanej do tego celu techniki izolacji mikroRNA z EVs, udało się wykazać związek między funkcją Snail-1, zawartością mikroRNA w EVs a ich zdolnością do wpływania na progresję nowotworową poprzez indukcję stanu zapalnego w niszach pre-metastatycznych. Indukcja śródmiąższowego zapalenia płuc u myszy w wyniku rozwoju guza pierwotnego tworzonego przez komórki raka jelita grubego z nadekspresją Snail potwierdza rolę tego czynnika w regulacji cargo EVs indukującego zmiany niszy pre-metastatycznej. Prawdopodobnie aktywacja makrofagów przez cargo EVs pośredniczy w tym zjawisku, sprzyjając powstawaniu środowiska pro-zapalnego w niszy pre-metastatycznej.

Generalnie rzecz ujmując, wyniki uzyskane w ramach czterech prac doświadczalnych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr Izabeli Papiewskiej-Pajak sugerują rolę zmian fenotypowych kluczowych dla przebiegu progresji nowotworów (w tym EMT i Snail-1) w regulacji aktywności wydzielniczej komórek nowotworowych. Za pośrednictwem m.in. EVs, mogą przyczyniać się one do rozwoju lokalnego stanu zapalnego w odległych organach (np. w płucach), a przez to tworzyć nisze pre-metastatyczne i grunt pod rozwój przerzutów. Uzyskane dane sugerują też rolę EVs jako nośników informacji i modulatorów komórek mikrośrodowiska guza i niszy pre-metastatycznej. Wciąż brakuje ostatecznych dowodów na powiązania między szlakami regulowanymi przez czynniki z rodziny VEGF, w tym angażującymi integryny i peroksyredoksyny, a systemami regulującymi cargo i wydzielanie EVs przez komórki raka jelita grubego. Jednak z osiągnięcia naukowego dr Izabeli Papiewskiej-Pajak wyłania się obraz roli interakcji między szlakami regulującymi inwazyjność komórek nowotworowych, lokalną (ale też systemową) homeostazę śród błonka oraz aktywność układu

immunologicznego w progresji nowotworowej. Wraz z tłem merytorycznym zebrany w pracy przeglądowej na temat roli Snail-1 w progresji nowotworów pokazuje ono, jak EMT aktywować może szlaki ułatwiające tworzenie osi parakrynych i endokrynych regulujących interakcje ekosystemów nowotworowych ze zdrowymi tkankami. **Osiągnięcie naukowe Pani dr Izabeli Papiewskiej-Pająk wnosi więc istotny wkład w rozwój wiedzy z dziedziny nauk przyrodniczych.**

3. Inne osiągnięcia naukowe Kandydatki, w tym jej działalność naukowa dla więcej niż jednej jednostki naukowej

Oprócz głównego osiągnięcia naukowego istotnym przyczynkiem do oceny aktywności naukowej Pani dr Izabeli Papiewskiej-Pająk jest jej znaczący udział w badaniach dotyczących innych aspektów rozwoju stanów patologicznych, w tym choroby nowotworowej. Wyłania się z niego również obraz osiągnięć naukowych Kandydatki i jej aktywności badawczej na rzecz kilku liczących się ośrodków naukowych. Za takowe można uznać (i) wykazanie roli serpin PAI-1 i PAI-2 w aktywności komórek śródbłonka oraz aktywności proteasomów, (ii) opisanie mechanizmów aktywacji komórek śródbłonka w warunkach patologicznych oraz (iii) opracowanie molekularnych narzędzi do analiz regulacji ekspresji receptorów integrynowych. W projektach dotyczących tej tematyki Kandydatka uczestniczyła w latach 2000-2013 będąc pracownikiem (dzisiejszego) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a owocem tego fragmentu jej aktywności badawczej jest 8 publikacji (na ogółem 11 opublikowanych w czasie zatrudnienia w tej jednostce). Z kolei badania nad molekularnymi narzędziami służącymi badaniom regulacji ekspresji receptorów integrynowych, (iv) charakterystyką funkcji wybranych białek w progresji raka jelita grubego oraz (v) nad rolą płytek krwi oraz wydzielanych przez nie mikrocząstek w procesach patologicznych Kandydatka prowadziła głównie w Instytucie Biologii Medycznej PAN w Łodzi, a ich wyniki zostały opublikowane w 11 pracach naukowych (na ogółem 16 publikacji będących owocem jej pracy w tej placówce). Warto nadmienić, że analizy wpływu białka Snail-1 na status metaloproteinaz w komórkach raka jelita grubego (stanowiące część głównego osiągnięcia naukowego Kandydatki) prowadziła ona we współpracy z badaczami z Francji w ramach miesięcznego stażu naukowego w Reims, finansowanego przez program stypendialny Rządu Francuskiego (BGF Pobyt badawczy). Z kolei badania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych prowadziła we współpracy z Pracownią Obrazowania Mikroskopowego i Specjalistycznych Technik Biologicznych Uniwersytetu Łódzkiego. Kandydatka odbyła też staż naukowy w INSERM U524, Lille, finansowany z programu MolMed na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi gdzie we współpracy z grupą prof. Jeanem Claude D'Halluin doskonaliła techniki pracy z wektorami adenowirusowymi.

Zarówno osiągnięcia naukowe stanowiące podstawę wniosku, jak i pozostałe osiągnięcia naukowe Kandydatki stanowią znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat mechanizmów progresji nowotworowej. Ocena ta jest wspomagana analizą bibliometryczną jej dorobku naukowego (publikacje, których jest

współautorką, cytowane były ponad 350 razy, przy indeksie Hirscha równym 12) oraz faktem uczestnictwa Kandydatki w szeregu krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych. Dodatkowym przejawem tych aktywności jest 46 doniesień posterowych oraz 2 prezentacje ustne. Należy w tym miejscu nadmienić, że Kandydatka realizowała swoje badania w ramach kilku projektów badawczych, w tym projektu MAESTRO (kierowanego najpierw przez prof. Cierniawskiego, a po jego śmierci przez prof. Kowalską) i grantu promotorskiego, którego była jedynym wykonawcą, a który dotyczył wpływu czynnika wzrostu śródbłonna naczyń krwionośnych (VEGF-D) na proangiogenną aktywację komórek śródbłonna. Za swoją działalność naukową została laureatką szeregu nagród. **Reasumując należy stwierdzić, że Pani dr Izabela Papiewska-Pająk spełnia wymogi ustawowe dotyczące znaczących osiągnięć w więcej niż jednej placówce naukowej.**

4. Inne osiągnięcia dydaktyczne, popularyzatorskie i administracyjne Kandydatki

Z racji swojego obecnego zatrudnienia w jednostce stricte badawczej, Kandydatka nie mogła mieć wielu okazji do rozszerzenia swojego dorobku dydaktycznego poza to zdobyte w 2001-2003, kiedy prowadziła zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi. W czasie swojej pracy w Instytucie Biologii Medycznej PAN była ona jednak opiekunem naukowym studentów kierunku biotechnologia Uniwersytetu Łódzkiego w czasie praktyk studenckich i stypendialnych, a także sprawowała opiekę nad stypendystką Programu Pomocy Wybitnie Zdolnym, prowadzonego przez Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci (2014/2015). Działalność popularyzatorska Kandydatki obejmuje organizację „Drzwi Otwartych” w ramach Centrum Doskonałości MolMed dla uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych w roku 2003 (jako prelegentka i prowadząca ćwiczenia) oraz jako główna organizatorka (2004). Prowadziła również spotkania w ramach Drzwi Otwartych w Instytucie Biologii Medycznej PAN (jako prowadząca spotkania) będących częścią Festiwalu Nauki w Łodzi. Ponadto jest ona przedstawicielką młodszych pracowników naukowych w Radzie Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN (od 2020 roku), pełniąc jednocześnie funkcję Sekretarza Rady Naukowej tego organu (2020-2023). Pełni też funkcję Sekretarza Komisji Rady Naukowej ds. Przeprowadzenia Czynności w Sprawie Nadania Stopnia Doktora Nauk Medycznych w Instytucie Biologii Medycznej PAN (późniejszej Komisji ds. Postępowania w Sprawie Nadania Stopnia Doktora) oraz jest członkiem Komisji powoływanych w konkursach na stanowiska naukowe i stypendia doktoranckie. **Reasumując, również aktywność dydaktyczna, popularyzatorska i administracyjna Kandydatki świadczy o jej zaangażowaniu w życie naukowe zarówno jednostek, w których pracowała i pracuje, jak i środowiska naukowego jako większej całości.**

Wniosek końcowy: Po ocenie osiągnięcia naukowego Pani Doktor Izabeli Papiewskiej-Pająk, innych jej osiągnięć naukowych, w tym dotychczasowej działalności naukowej na rzecz więcej niż jednej jednostki naukowej, oraz jej

innych osiągnięć zawodowych o charakterze dydaktycznym, popularyzatorskim i organizacyjnym stwierdzam, że w pełni spełniają one wymagania określone w art. 219 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi o nadanie Pani dr Izabeli Papiewskiej-Pająk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki biologiczne.



Jarosław Czyż