

Recenzja rozprawy habilitacyjnej i całokształtu dorobku  
naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr **Izabeli Papiewskiej-Pająk**

***Podstawa formalna***

Przedstawiona recenzja została wykonana na podstawie decyzji Rady Doskonałości Naukowej z dnia 19 stycznia 2024 r. w oparciu o artykuł 219 ust 4 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2023r poz 742).

We wniosku o przeprowadzenie przewodu habilitacyjnego z dnia 6 listopada 2023 r. w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie biologia medyczna dr Izabela Papiewska-Pająk wskazała jako jednostkę organizacyjną do przeprowadzenia tego przewodu Radę Naukową Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk

Jako swoje osiągnięcie naukowe wskazała cykl publikacji pt. **„Wybrane czynniki indukujące zmiany prowadzące do progresji nowotworowej w aspekcie oddziaływań komórek raka jelita grubego i komórek mikrośrodowiska guza oraz niszy pre-metastatycznej”**.

Z przedłożonej dokumentacji wynika, że spełnione są wszystkie wymagania formalne niezbędne do przeprowadzenia recenzji. Poniższa recenzja opiera się na kryteriach określonych w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i obejmuje trzy najważniejsze elementy składające się na jej dorobek, to jest:

- 1) osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego,
- 2) pozostałe osiągnięcia naukowe,
- 3) dorobek dydaktyczny i organizacyjny

## **Wykształcenie i kariera zawodowa Habilitantki**

Pani dr Izabela Papiewska-Pajak (dalej habilitantka) ukończyła studia na Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego broniąc w 2000r pracę magisterską: „Zastosowanie metody dwuhybrydowej w celu wykrycia białek oddziałujących z inhibitorem aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1).” (Promotor- prof. dr hab. Adam Jaworski) uzyskując tytuł magistra w zakresie: mikrobiologia-genetyka.

Stopień doktora nauk medycznych otrzymała w 2009 r na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego broniąc pracę doktorską: „Autokrynną aktywacją komórek śródbłonna przez VEGF-D; wpływ na właściwości wybranych białek zaangażowanych we wczesne etapy zmian proangiogennych.” Promotor- prof. dr hab. C.S. Cierniewski.

W latach 2011-2013 odbyła studia podyplomowe Zarządzanie projektem badawczym i komercjalizacja wyników badań na Wydziale Organizacji i Zarządzania Politechniki Łódzkiej

Po ukończeniu studiów w 2000r rozpoczęła pracę w Akademii Medycznej w Łodzi jako starszy referent inżyniersko-technicznym Zakładu Biofizyki Molekularnej Instytutu Fizjologii AM.

W latach 2002/01-2003/12 dr Izabela Papiewska-Pajak zmieniła stanowisko na starszego referenta technicznego, kolejno w 2003/12-2009/05 biologa, 2009/05-2013/01 starszego specjalisty naukowo-technicznego w Zakładzie Biofizyki Molekularnej Uniwersytetu Medycznego.

Habilitantka w latach 2013/01-2017/05 rozpoczęła pracę w Instytucie Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi początkowo jako asystent, od 2017 do chwili obecnej jako adiunkt.

W czasie pandemii wirusa SARS-CoV-2 w latach 2020 -2022 dr Izabela Papiewska-Pajak pracowała w Laboratorium Wirusów Oddechowych Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wykonując diagnostykę wirusa SARS-CoV-2

## **Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego**

**Tytuł osiągnięcia naukowego „Wybrane czynniki indukujące zmiany prowadzące do progresji nowotworowej w aspekcie oddziaływań komórek raka jelita grubego i komórek mikrośrodowiska guza oraz niszy pre-metastatycznej”.**

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie pięciu publikacji o łącznym IF 21,413, łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN = 640

Mari-Pau Mena, **Izabela Papiewska-Pająk\***, Patrycja Przygodzka, Anna Kozaczuk, Joanna Boncela, Czesław S. Cierniewski. *NFAT2 regulates COX-2 expression and modulates the integrin repertoire in endothelial cells at the crossroads of angiogenesis and inflammation*. *Experimental Cell Research*, 2014; Jun 10;324(2), 124-136. PMID: 24657343 IF 3,246, łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN = 30

**Izabela Papiewska-Pająk**, Aneta Balcerczyk, Emilia Stec-Martyna, Wiktor Koziółkiewicz, Joanna Boncela\*. *Vascular endothelial growth factor-D modulates oxidant-antioxidant balance of human vascular endothelial cells*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017; Jun;21(6):1139-1149. PMID: 27957793, IF 4,302 łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN = 35

**Izabela Papiewska-Pająk**, M. Anna Kowalska, Joanna Boncela\*. *Expression and activity of SNAIL transcription factor during Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in cancer progression*. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016; Sep 19;70(0):968-980. PMID: 27668649 IF 0,690, łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN = 15

**Izabela Papiewska-Pająk\***, Damian Krzyżanowski, Maria Katela, Romain Rivet, Sylwia Michlewska, Patrycja Przygodzka, M. Anna Kowalska and Stéphane Brézillon\*. *Glypican-1 Level Is Elevated in Extracellular Vesicles Released from MC38 Colon Adenocarcinoma Cells Overexpressing Snail*. *Cells*, 2020; Jun 30;9(7):1585. PMID: 32629890 IF 6,600, łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN = 140

**Izabela Papiewska-Pająk\***, Patrycja Przygodzka, Damian Krzyżanowski, Kamila Soboska, Izabela Szulc-Kiełbik, Olga Stasikowska-Kanicka, Joanna Boncela, Małgorzata Wagrowska-Danilewicz and M. Anna Kowalska\*. *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; Jan 6;13(2):172. PMID: 33419021 IF 6,575, łączna punktacja KBN/MNiSW/MEiN = 140

Nie mam wątpliwości, że jest to wystarczająca podstawa merytoryczna do uznania przedstawionych do oceny prac za spełniające kryteria osiągnięcia naukowego mogącego stanowić podstawę do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie biologia medyczna

Mikrośrodowisko guza jest bardzo skomplikowanym ekosystemem, współtworzonym przez komórki o różnym pochodzeniu. Obok proliferujących komórek nowotworowych znajdują się w nim również komórki zrębu: fibroblasty, pericyty, komórki śródbłonna, infiltrujące środowisko guza komórki układu odpornościowego oraz inne komórki okolicznych tkanek<sup>42</sup>. Przez wiele lat badania nad nowotworami skupiały się na samych komórkach nowotworowych, wraz z postępem nauki w tym obszarze, odkryto istotną rolę mikrośrodowiska guza i komunikacji w nim zachodzących. Przedstawione do oceny prace stanowiące osiągnięcie naukowe dotyczą wzajemnych zależności zachodzących w mikrośrodowisku pod wpływem czynników wzrostu pomiędzy komórkami śródbłonna, zmian w zawartości i aktywności pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które mogą prowadzić do powstawania przerzutów.

Tego rodzaju badania mają ogromne znaczenie nie tylko poznawcze, uzyskane wyniki mogą być potencjalnie wykorzystane w leczeniu choroby nowotworowej.

Pierwsza z prac stanowiących osiągnięcie naukowe dotyczy wpływu wybranych czynników wzrostu na zmiany proteomiczne i funkcjonalne w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych w procesie patologicznej angiogenezy. Aktywność receptorów integrynowych wpływa na procesy fizjologicznej jak i patologicznej angiogenezy, w tym na migrację i adhezję komórek śródbłonna do białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Aktywne receptory integrynowe wiążąc się z czynnikami wzrostowymi indukują ścieżki sygnałowe niezbędne do przeżycia komórek, ich proliferacji i różnicowania. W pierwszej pracy cyklu zaobserwowano zmiany w profilu ekspresji receptorów integrynowych pod wpływem czynnika wzrostowego VEGF-A uruchamiając w ten sposób ścieżkę sygnałową kalcyneuryna-NFAT2 niezbędną do inicjowania patologicznej angiogenezy. Wykorzystanie w badaniach inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A) i NFAT2 (11R-VIVIT) pozwoliło na, stwierdzenie, że ścieżka ta **jest** zaangażowana w regulację ekspresji podjednostek receptorów integrynowych pod wpływem VEGF-A. Kolejnym bardzo istotnym spostrzeżeniem wynikającym z badań, to szybka defosforylacja receptorów pod wpływem VEGF-A dochodzi do szybkiej defosforylacji, a co za tym idzie aktywacji, NFAT2 w komórkach HUVEC przy udziale kalcyneuryny. Kolejnym ważnym spostrzeżeniem jest indukcja ekspresji COX-2 przez czynnik NFAT2 pod wpływem **VEGF-A**. Przy zastosowaniu immunoprecypitacji chromatyny, wykazane zostało bezpośrednie wiązanie się NFAT2 do promotora COX2. Wiązanie to było czterokrotnie bardziej wydajne po uprzednim traktowaniu komórek czynnikiem VEGF-A. Uzyskany wynik po raz pierwszy wskazuje na związek aktywności VEGF-A z wpływem NFAT2 na podwyższenie poziomu COX-2 w komórkach śródbłonna w TME, które może wynikać m.in. z bezpośredniego wiązania NFAT2 do promotora COX2. Wykorzystanie odpowiednich inhibitorów pozwoliło wykazać, że stymulowane przez VEGF-A tworzenie struktur kapilaropodobnych jest zależne od kalcyneuryny, NFAT2 i COX-2. Przedstawione w pracy wyniki poszerzyły perspektywę badań nad zmianami w śródbłonnku i stworzyły bardziej holistyczny obraz TME.

W drugiej publikacji stanowiącej osiągnięcie naukowe analizowane były mechanizmy aktywacji komórek śródbłonna w warunkach patologicznych. Uzyskane wyniki pozwoliły hipotezę o cytoprotekcyjnej roli czynnika VEGF-D w stresie oksydacyjnym. Cząsteczki VEGF-D indukując przejście mTOR (poprzez pobudzenie fosforylacji Ser2448) z cytoplazmy do jądra komórkowego aktywują aktywację kinazy S6K1, co prowadzi do stymulacji inicjacji syntezy

białek w komórce. W ocenianej pracy wykazano rolę VEGF-D, że VEGF-D jako modulatora potencjału redoks komórek, zapewniając im przeżycie w zmiennych warunkach mikrośrodowiska nowotworu. W prezentowanej pracy przedyskutowano rolę VEGF-D jako alternatywnego do VEGF-A, proangiogenego mediatora ścieżek przekazywania sygnału w obrębie TME, bardzo istotna w przypadku niepowodzenia terapii antyangiogennych skierowanych na VEGF-A.

Trzecia publikacja cyklu dotyczy charakterystyki pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, wydzielanych przez komórki raka jelita grubego we wczesnym etapie EMT, jako nośników informacji i modulatorów komórek mikrośrodowiska guza i niszy pre-metastatycznej

W artykule przeglądowym omówiona została rola czynnika transkrypcyjnego Snail z jednej strony jego roli fizjologicznej, a z drugiej zaangażowania w procesy patologiczne. W pracy opisano rolę czynnika Snail w regulacji ekspresji genów, mechanizm działania na przykładzie regulacji ekspresji genu kodującego E-kadherynę (*CDH1*) oraz współdziałanie z innymi czynnikami transkrypcyjnymi (wzrostu fibroblastów (EGF) i transformującego czynnika wzrostu  $\beta 1$  (TGF-  $\beta 1$ ). Przedstawiono mechanizmy komórkowe regulujące stabilność i aktywność Snail m.in. na poziomie transkrypcji, potranskrypcyjnym i translacji..

Kolejna czwarta publikacja dotyczy czynnika Snail, jego roli w progresji raka jelita grubego. Wykorzystując model mysich komórek RJG linii MC38 z nadekspresją *Snai1*. Analizowano wpływ tego czynnika na wybrane aspekty zwiększania potencjału inwazyjnego komórek nowotworowych, próbując odpowiedzieć na pytanie czy wzrost ekspresji czynnika *Snai1* w mysich komórkach RJG wpłynie na zmianę poziomu i aktywności metaloproteinaz MMP14, MMP-2 oraz MMP-9, których aktywność w zakresie degradacji białek ECM jest istotna dla rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych. Jednym z istotnych wyników pracy jest udokumentowany wpływ czynnika Snail na wzrost poziomu MMP-14 oraz jej aktywności wykorzystując technikę FRET. Uzyskane wyniki pokazały, że Snail, jako czynnik zmieniający komórki RJG w kierunku bardziej migrujących, wpływa też na pojawienie się populacji EVs o innej wielkości. Może to świadczyć o jego regulatorowej roli w przekazywaniu sygnału prowadzącym do włączania lub wyłączenia różnych mechanizmów powstawania EV (pęcherzyk zewnątrzwydzielniczy). W ocenianej pracy po raz pierwszy określono wpływ czynnika Snail na profil białkowy proteoglikanów w EVs wydzielanych przez komórki linii MC38 oraz skorelowano czynnik Snail z obecnością glipikanu 1 w wydzielanych EVs.

W piątej publikacji cyklu po raz pierwszy wykazano wpływ czynnika Snail na zawartość miRNA w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych wydzielanych przez komórki RJG będące w początkowej fazie procesu EMT. W doświadczeniu *in vivo* wykazano, że pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, o zmienionej pod wpływem Snail zawartości, mogą wpływać na progresję nowotworową indukując stan zapalny w miejscu potencjalnej niszy pre-metastatycznej w RJG. Jednocześnie badane EVs modulują fenotyp makrofagów, co sprzyja powstawaniu środowiska pro-zapalnego w niszy pre-metastatycznej i w TME. Model badawczego stanowiły komórki RJG linii komórek nabłonkowych o małych zdolnościach inwazyjnych HT29.

Bardzo ważnym wynikiem cyklu prac było wykazanie po raz pierwszy, że pęcherzyki zewnątrzkomórkowe wydzielone z komórek z nadekspresją *Snai1*, po inkorporacji przez makrofagi, modulują ich fenotyp, co sprzyja powstawaniu środowiska pro-zapalnego w niszy pre-metastatycznej i w TME

### ***Ocena pozostałych osiągnięć naukowych***

Aktywność naukowa Pani Doktor obok publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe brała udział w pięciu oryginalnych projektach zakończonych publikacjami.

Rola serpin PAI-1 i PAI-2 w aktywności komórek śródbłonna oraz aktywności proteasomu  
5 publikacji

Badanie mechanizmów aktywacji komórek śródbłonna w warunkach patologicznych  
2 publikacje

Molekularne narzędzia w regulacji ekspresji receptorów integrynowych  
2 publikacje

Charakterystyka funkcji wybranych białek w progresji raka jelita grubego  
9 publikacji

Rola płytek krwi oraz wydzielanych przez nie mikropęcherzyków w procesach patologicznych  
2 publikacje

Łącznie Pani dr Izabela Papiewka -Pająk jest autorem i współautorem 23 publikacji oryginalnych o IF = 111,787 Indeksie Hirscha 12 *Liczba cytowań (Web of Science Core Collection): 354 Liczba cytowań bez autocytowań (Web of Science Core Collection): 329*

Pani Doktor brała udział jako wykonawca w wielu grantach naukowych krajowych jak i zagranicznych. Kierowała jednym projektem ufundowanym przez Rząd francuski „The effect of Snail on MMP-14 status in MC-38. Nr rejestracyjny: BGF SSHN 2016, 876952D (01-29.10.2016)”

Dr Izabela Papiewska-Pająk brała czynny udział w konferencjach naukowych krajowych i międzynarodowych związanych tematycznie z angiogenezą i progresją nowotworową, będąc współautorką 48 doniesień, w tym 46 w formie plakatu zjazdowego oraz 1 prezentowanego w formie doniesienia ustnego

**Szczególną uwagę chciałbym zwrócić na wielośrodkową aktywność Dr Izabeli Papiewskiej-Pająk. Habilitantka jest naukowcem współpracującym z wieloma badaczami - reprezentującymi różne zakłady naukowe w Polsce i zagranicą między innymi:**

Uniwersytetu Łódzkiego,

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

Instytutu Badań Makro i Mikromolekularnych PAN Łódź,

CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (MEDyC), Laboratoire de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, Université de Reims Champagne Ardenne, 51100 Reims, France -

Department of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19104, USA- dr S. Brezillon

### ***Ocena dorobku dydaktycznego:***

Dr Izabela Papiewska-Pająk pomimo pracy w Instytucie Biologii Medycznej PAN ma spore doświadczenie dydaktyczne. W latach 2001/2002 i 2002/2003 prowadziła ćwiczenia z biofizyki dla studentów 1 roku wydziału lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi, w Zakładzie Biofizyki Molekularnej i Medycznej Instytutu Fizjologii i Biochemii Akademii Medycznej w Łodzi. Pani doktor pełniła funkcję opiekuna naukowego podczas praktyk studenckich 4 studentów UMED, UŁ. Była również opiekunem naukowy Pani Alicji Kowalskiej w czasie tygodniowego stażu w Instytucie Biologii Medycznej- uczestniczki Programu Pomocy Wybitnie Zdolnym, prowadzonego przez Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci w roku szkolnym 2014/2015.

### ***Ocena dorobku organizacyjnego***

Dr Izabela Papiewska-Pająk pełni funkcję przedstawiciela adiunktów i asystentów w Radzie Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN od 2020 r

W ramach działalności Centrum Doskonałości MolMed Habilitantka brała czynny udział w przygotowaniu Dni Otwartych dla uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych. Jako prelegentka i prowadząca ćwiczenia-11.06.2003r. oraz jako główna organizatorka- 14.12.2004r. i 15.12.2004r.

W latach 2013-2019, w ramach corocznego Festiwalu Nauki w Łodzi organizowane były Drzwi Otwarte w Instytucie Biologii Medycznej PAN, w których również brała czynny udział jako prowadząca spotkania - zapoznając uczestników ze specyfiką pracy w laboratorium naukowym, organizowałam zajęcia praktyczne obejmujące izolowanie DNA z owoców lub warzyw.

### ***Stypendia, staże naukowe***

Dr Izabela Papiewska -Pająk odbyła dwa krótko terminowe staże naukowe

Staż naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora: INSERM U524, Lille, Francja, 16.02.2004-11.03.2004 r.

Staż naukowy po uzyskaniu stopnia doktora jako laureatka Rządu Francuskiego: CNRS UMR 7369, Reims, Francja, 01.10.2016-29.10.2016 r

### ***Nagrody i wyróżnienia***

Pani dr Izabela Papiewska-Pająk jest laureatem nagród Uniwersytetu Medycznego i PAN

2000 r. - medal za chlubne studia, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet

2006 r. - nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia naukowe

2012 r. - nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 2011; nagroda zespołowa naukowa 1-go stopnia .

2015-2022 r.- liczne nagrody uznaniowe I, II i III stopnia, za osiągnięcia naukowe lub publikacje z lat poprzedzających, przyznawane przez Dyrektora IBM PAN

## **Wnioski końcowe**

Podsumowując uważam, że wieloletni dorobek naukowy doktor Izabeli Papiewskiej-Pająk tworzą liczne prace o wysokiej wartości poznawczej zamieszczone głównie w renomowanych czasopiśmie międzynarodowych a wiele z tych publikacji zawiera twórcze rozwinięcie problemu jakim jest progresja nowotworowa, dostarczając bardzo ważnych informacji na temat oddziaływania różnych czynników na komórki nowotworowe, komórki mikrośrodowiska guza, niszy pre-mastatycznej. Przedstawione osiągnięcie naukowe oceniam bardzo wysoko. Dorobek naukowy dr Izabeli Papiewskiej- Pająk w połączeniu z jej działalnością dydaktyczną i organizacyjną, ugruntowaną pozycją w naukowym środowisku w kraju potwierdzają, iż jest ona dojrzałym pracownikiem nauki posiadającym umiejętność samodzielnego stawiania celów badawczych i konsekwentnego ich rozwiązywania.

Powyższe powody w pełni upoważniają mnie do stwierdzenia , że Kandydatka dr Izabela Papiewska-Pająk spełnia formalne wymogi określone w artykule 219 ustęp 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2023. 742) do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie biologia medyczna. W związku z powyższym wnoszę do Komisji Habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Izabeli Papiewskiej Pająk oraz Rady Naukowej Instytutu Biologii medycznej PAN w Łodzi o przyjęcia uchwały o nadaniu dr Izabeli Papiewskiej -Pająk stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie biologia medyczna

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Biochemii Medycznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Prof. dr hab. n. med. Janusz Szemraj