



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Biologii Rozwoju i Nauk Biomedycznych
Zakład Cytologii
prof. dr hab. Maria Anna Ciemerych-Litwinienko



Warszawa, 17 grudnia 2023

**Ocena osiągnięć naukowych: „Udział komórek macierzystych tkanki tłuszczowej świni w usprawnianiu procesu gojenia ran skórnych myszy” i ”Czynnik transkrypcyjny Foxn1, Tgfb oraz Wnt w procesie gojenia ran skórnych myszy” oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Pani doktor Joanny Wiśniewskiej**

Podstawowe dane o kandydatce i przebieg pracy naukowo-zawodowej

Pani doktor Joanna Wiśniewska uzyskała stopień doktora nauk rolniczych w dyscyplinie zootechnika w 2015 roku, na podstawie pracy „Rola hormonów steroidowych i szlaku Wnt w procesach samoodnowy i różnicowania komórek macierzystych w błonie śluzowej macicy świni”. Podmiotem nadającym stopień był Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie. W tym samym roku rozpoczęła pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biologicznych Funkcji Żywności tej samej jednostki. Wcześniej, w latach 2009-2015 pracowała w tym Instytucie jako technolog w Laboratorium In Vitro i Biotechnologii Komórki. Natomiast w latach 2008 – 2009, także jako technolog, w Katedrze Podstawowych Nauk Medycznych, Wydziału Nauk Medycznych, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Z przedstawionej przez habilitantkę dokumentacji nie wynika, że ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie biologia.

Informacje o ocenianych osiągnięciach naukowych

Osiągnięcia naukowe będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego to prace dotyczące dwóch zagadnień: 1) „Udziału komórek macierzystych tkanki tłuszczowej świni w usprawnianiu procesu gojenia ran skórnych myszy”; 2) ”Czynnika transkrypcyjnego Foxn1, Tgfb oraz Wnt w procesie gojenia ran skórnych myszy”. Pierwsze osiągnięcie obejmuje cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji powstałych w latach 2020-2022. Drugie osiągnięcie to jedynie dwie prace opublikowane w latach 2018 i 2021.

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 42 216
e-mail: ciemerych@biol.uw.edu.pl

Autoreferat i wykaz osiągnięć zawierają wyczerpującą informację dotyczącą danych naukometrycznych osiągnięć Habilitantki. W momencie złożenia wniosku do Rady Doskonałości sumaryczny Impact Factor czasopism, w których ukazały się prace włączone do osiągnięcia nr 1, zgodnie z rokiem publikowania, wynosił 21,425, liczba punktów MNiSW/MEiN 480, liczba cytowań – 20. Publikacje ukazały się w dobrych czasopismach o IF od 4,145 do 6,692. Sumaryczny Impact Factor czasopism, w których opublikowano prace włączone do osiągnięcia nr 2 wynosił 6,702, liczba punktów MNiSW/MEiN 140, liczba cytowań – 29. Publikacje te ukazały się w czasopismach o IF 3,342 i 3,36. Niską liczbę cytowań publikacji włączonych do osiągnięć może tłumaczyć fakt, że ukazały się stosunkowo niedawno, a także to, że dotyczą zwierząt gospodarskich. Biorąc jednak pod uwagę ich tematykę i uzyskane wyniki można założyć, że znajdują one oddźwięk w środowisku naukowców badających regenerację tkanek.

Do momentu złożenia wniosku w sprawie wszczęcia procedury nadania stopnia dr hab. Joanna Wiśniewska opublikowała 37 prac (z czego 32 po uzyskaniu stopnia doktora). Ponadto, była autorką 3 rozdziałów w monografiach naukowych. Prace te cytowane były 240 razy a iH wynosił 11. Prace Habilitantki ukazały się w dobrych czasopismach, takich jak *Experimental Cell Research*, *Scientific Reports*, *Stem Cell Reviews and Reports*, *FASEB J.*, *Cells*, *Stem Cells and Development*, *Molecular Reproduction and Development* i innych. W 12 z 39 prac indeksowanych w JCR Habilitantka jest pierwszą autorką. Wykaz osiągnięć naukowych zawiera opis Jej udziału w powstaniu każdej z publikacji. Prezentowała Ona wyniki swoich badań także na licznych konferencjach naukowych (plakaty, referaty). Analiza prac Habilitantki wskazuje na jej dużą aktywność naukową i prowadzenie badań we współpracy z innymi zespołami.

Ocena wskazanego przez kandydatkę osiągnięcia naukowego, czy stanowi ono znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej

Prace wchodzące w skład osiągnięć naukowych będących podstawą ubiegania się o przyznanie stopnia doktora habilitowanego podzielono na dwa cykle. We wszystkich dr Joanna Wiśniewska jest pierwszą i korespondencyjną autorką. We wszystkich ostatnią autorką jest profesor Barbara Gawrońska-Kozak. W przypadku każdej z tych publikacji kandydatka opisała swój wkład, ponadto dołączyła oświadczenia współautorów. Analiza oświadczeń pozwala wyciągnąć wniosek, że dr Wiśniewska miała kluczowy i dominujący wkład w powstanie dzieł, na każdym etapie, zarówno podczas tworzenia koncepcji badań, uzyskiwaniu wyników, ich selekcji i opracowania oraz na końcowym etapie, gdy manuskrypt jest przygotowywany do druku, wysyłany do czasopisma itp. Autoreferat w sposób przejrzysty i wyczerpujący opisuje hipotezy badawcze, sposób ich weryfikacji oraz wnioski płynące z uzyskanych wyników. Jako wadę, niewpływającą na moją ocenę osiągnięć, muszę wymienić liczne skróty myślowe i uproszczenia, stosowany żargon i problemy ze stylem i interpunkcją.

Oba opisane osiągnięcia obejmują badania dotyczące problematyki gojenia się ran, potencjalnego wykorzystania komórek izolowanych z tkanki tłuszczowej do poprawy regeneracji tkanek oraz zrozumienia, które szlaki przekazywania sygnału odgrywają rolę w badanych procesach. Opisane w pracach analizy przeprowadzone były z wykorzystaniem zwierząt takich jak myszy i świni oraz komórek izolowanych z ich tkanek.

Osiągnięcie nr 1: "Udział komórek macierzystych tkanki tłuszczowej świni w usprawnianiu procesu gojenia ran skórnych myszy" bazuje na 4 publikacjach:

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 42 216
e-mail: ciemerych@biol.uw.edu.pl

1. **Bukowska J**, Słowińska M, Cierniak P, Kopcewicz M, Walendzik K, Frazier T, Gawrońska-Kozak B. The effect of hypoxia on the proteomic signature of pig adipose-derived stromal/stem cells (pASCs). *Scientific Reports* 2020; 10(1):20035;
2. **Wiśniewska J**, Słyszewska M, Stałanowska K, Walendzik K, Kopcewicz M, Machcińska S, Gawrońska-Kozak B. Effect of Pig-Adipose-Derived Stem Cells' Conditioned Media on Skin Wound-Healing Characteristics In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(11):5469;
3. **Wiśniewska J**, Słyszewska M, Kopcewicz M, Walendzik K, Machcińska S, Stałanowska K, Gawrońska-Kozak B. Comparative studies on the effect of pig adipose-derived stem cells (pASCs) preconditioned with hypoxia or normoxia on skin wound healing in mice. *Experimental Cell Research* 2022;418(1):113263;
4. **Bukowska J**, Szóstek-Mioduchowska AZ, Kopcewicz M, Walendzik K, Machcińska S, Gawrońska-Kozak B. Adipose-Derived Stromal/Stem Cells from Large Animal Models: from Basic to Applied Science. *Stem Cell Reviews and Reports* 2021; 17(3):719-738.

Wszystkie publikacje dotyczą komórek izolowanych z tkanki tłuszczowej (ASC), wpływu hipoksji na ich funkcjonowanie a także ich wykorzystania do poprawy gojenia ran. Porównywano proteom i sekretom ASC hodowanych w hipoksji oraz wpływ sekretom tych komórek zarówno na komórki hodowane in vitro jak i na gojenie ran in vivo. Badania te po raz pierwszy prowadzone były w tak szerokim zakresie z wykorzystaniem komórek izolowanych z tkanki tłuszczowej świni. Wykazały, m.in. że hipoksja ogranicza produkcję kolagenu typu I co może wpływać korzystnie na gojenie się ran (ograniczenie formowania blizny), wpływa też na ekspresję białek cytoszkieletu komórek. In vitro, czynniki wydzielane przez ASC hodowane w hipoksji do pożywki (np. VEGF) wpływały na komórki śródbłonna, na migrację keratynocytów i ekspresję keratyn przez te komórki. Ponadto, ograniczały ekspresję Tgfb1. Badania przeprowadzone in vivo, potwierdziły, że ASC prekondukcjonowane hodowlą w warunkach hipoksji wpływają korzystnie na gojenie się ran. Habilitantka porównała wyniki analiz komórek hodowanych in vitro z reakcją uszkodzonej skóry na przeszczepione komórki i doszła do podobnych wniosków - wykorzystanie komórek hodowanych w hipoksji ma lepszy wpływ na gojenie się ran niż w przypadku komórek kontrolnych. Badając szereg markerów (szczegółowo opisane w autoreferacie) dr Wiśniewska wyciągnęła wniosek, że podanie takich komórek do rany ma działanie antybliznowe – przełamujące probliznowe działanie niektórych czynników z rodziny Wnt.

Przedstawione w trzech publikacjach wyniki uzyskano z wykorzystaniem różnorodnych technik – hodowli in vitro różnego rodzaju komórek, analiz histologicznych, immunodetekcji antygenów, analizy ekspresji genów, analizy proteomu, sekretom. Badania zaplanowane były w sposób prawidłowy a ich wyniki krytycznie przeanalizowane. Kończąc ten cykl pracę przeglądową Autorka nazwała „kompilacją wiedzy w zakresie charakterystyki, badań modelowych oraz zastosowania klinicznego ASCs u przedstawicieli dużych zwierząt gospodarskich”. Praca faktycznie przedstawia bardzo dobre podsumowanie publikacji dokumentujących badania nad ASC. Wydaje się, że Autorka dała się nieco uwieść pogładowi, że jeżeli komórka ekspresuje in vitro ten czy inny marker to ma zdolności do różnicowania w taką czy inną tkankę. Obawiam się, że sama ekspresja tych czy innych markerów nie jest na to wystarczającym dowodem. Inna trudność, z którą trochę zmagala się Autorka (w różnych częściach Autoreferatu a także w publikacjach)

to opisywanie komórek raz jako macierzyste (czy somatyczne komórki macierzyste), innym razem jako progenitorowe czy stromalne. Nie było dla mnie jasne czy zdaniem Autorki to są synonimy. Nie mniej jednak praca przeglądowa może stanowić bardzo dobre źródło wiedzy na temat badań nad ASC prowadzonych z wykorzystaniem zwierząt gospodarczych (nota bene nie prowadzimy badań na modelach tylko na zwierzętach).

Podsumowując i cytując Autorkę wyniki badań przedstawionych w osiągnięciu nr 1: „(i) weryfikują wpływ hipoksji na cechy funkcjonalne, proteom oraz sekretom pASC; (ii) walidują potencjał pASC do realizowania celów terapeutycznych związanych z usprawnianiu procesu gojenia ran skóry; (iii) przedstawiają kompleksową analizę właściwości biologicznych pASCs, począwszy od charakterystyki *in vitro* na poziomach funkcjonalnym oraz molekularnym, kończąc na weryfikacji kierunku działania w doświadczeniu *in vivo*.” Osiągnięcie to jest moim zdaniem nowatorskie i będzie miało znaczenie dla dalszych badań nad gojeniem się ran z wykorzystaniem zarówno zwierząt laboratoryjnych jak i gospodarskich, może mieć także praktyczne zastosowanie w przyszłości. Oceniam je bardzo dobrze.

Osiągnięcie nr 2: „Czynnik transkrypcyjny Foxn1, Tgfb β oraz Wnt w procesie gojenia ran skórnych myszy.” obejmuje dwie prace:

1. **Bukowska J**, Kopcewicz M, Kur-Piotrowska A, Szostek-Mioduchowska A, Walendzik K, Gawrońska-Kozak B. Effect of TGF β 1, TGF β 3 and keratinocyte conditioned media on functional characteristics of dermal fibroblasts derived from reparative (Balb/c) and regenerative (Foxn1 deficient; nude) mouse models. *Cell and Tissue Research* 2018; 74(1):149-163. doi:10.1007/s00441-018-2836-8.
2. **Bukowska J**, Walendzik K, Kopcewicz M, Cierniak M, Gawrońska-Kozak B. Wnt signaling and the transcription factor Foxn1 contribute to cutaneous wound repair in mice. *Connective Tissue Research* 2021; 62(2):238-248. doi:10.1080/03008207.2019.1688314.

W tym przypadku publikacje także dotyczą problematyki gojenia się ran skóry. Skupiają się jednak na roli czynników takich jak te z rodziny Tgfb β oraz czynnika Foxn1 w przebiegu gojenia. Autorka określiła wpływ Tgfb β 1 (sprzyjający bliznowaceniu) i Tgfb β 3 (sprzyjający regeneracji) oraz sekretom ketatynocytów na fibroblasty skóry, w tym te pochodzące od myszy pozbawionych funkcjonalnego czynnika Foxn1. Myszy Foxn1^{-/-}, od lat badane w zespole prof. Gawrońskiej-Kozak, charakteryzuje zdolność do bezbliznowej regeneracji urazów skóry. Do najważniejszych osiągnięć tego cyklu badań zaliczam wykazanie roli Foxn1 w determinacji funkcji fibroblastów skóry oraz w regulacji ekspresji kolagenów takich jak kolagen I, przez te komórki, co może sprzyjać powstawaniu blizny oraz wykazanie oddziaływań między Foxn1 i Wnt podczas powstawanie blizn.

Podsumowując, przedstawione do oceny osiągnięcia nowatorskie – badania nad gojeniem się ran są istotne nie tylko z poznawczego ale i aplikacyjnego „punktu widzenia”. Oba cykle prac, mimo że dotyczą nieco innych modeli doświadczalnych, są spójne i w zasadzie mogłyby stanowić jedno osiągnięcie. Rozbicie na dwa uważam za nieco sztuczne, tym bardziej że oprócz tych osiągnięć Habilitantka zrealizowała jeszcze inne ważne projekty. Niezależnie jednak od tej uwagi stwierdzam, że spełniony został warunek posiadania

osiągnięć naukowych. Oceniam je pozytywnie i uznaję, że opisane wyniki poszerzają dotychczasowy stan wiedzy.

Ocena innych osiągnięć naukowych

W swoim Autoreferacie dr Wiśniewska wymienia bardzo wiele projektów badawczych, w których realizacji była zaangażowana. Nie będę ich tu wszystkich szczegółowo opisywać. Dotyczyły oczywiście badań nad gojeniem się skóry, regeneracji innych tkanek, ale też badania funkcji układu rozrodczego ryb i ptaków. Ciekawe wydały mi się badania prowadzone podczas stażu zagranicznego w USA, w ramach projektu dotyczącego wykorzystania ASC w leczeniu ran odleżynowych. W efekcie powstało 6 publikacji (w tym dwie przeglądowe), w 3 z nich dr Wiśniewska jest pierwszą autorką. Efekty tych badań można uznać jako kolejne znaczące osiągnięcie naukowe Habilitantki. Wzięła bowiem udział w opracowaniu sposobu otrzymywania komórek o określonych parametrach, ustaliła ich dawkę oraz wykazała zależność między płcią biorcy a efektem działania komórek.

Informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową

Aktywność naukowa dr Joanny Wiśniewskiej, oprócz publikacji prac naukowych oraz prezentowania wyników na konferencjach, obejmuje także:

- **mobilność naukową** - przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka odbyła 4 miesięczny staż na Uniwersytecie w Turku (2012). Co istotne po uzyskaniu stopnia doktora, w 2017 roku odbyła ona sześciomiesięczny staż na Uniwersytecie Tulane w Center for Stem Cell Research & Regenerative Medicine oraz w LaCell LLC, BioInnovation Center w Nowym Orleanie w Stanach Zjednoczonych. W efekcie współpracy z prof. Jeffrey'em M. Gimblem powstało 6 publikacji oraz doniesienia konferencyjne;
- **współpracę naukową** - współpraca z dr hab. Anna Zuzanna Szóstek-Mioduchowską z Zakładu Immunologii i Patologii Rozrodu Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie, dr hab. Mariola Słowińska oraz dr hab. Joanna Nynca z Zakładu Gamet i Zarodka Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie, prof. Maria van de Vyver z Wydziału Medycyny Uniwersytetu Stellenbosch w Cape Town (Afryka Południowa); prof. Jeffrey M. Gimble z Uniwersytetu Tulane w Nowym Orleanie, USA;
- **udział w realizacji projektów naukowych** - kierowniczką projektu PRELUDIUM NCN, SONATA NCN, projektu finansowanego w ramach programu KNOW. Uczestnictwo w realizacji dwóch projektów OPUS NCN, jednego projektu NIH USA, COST, Programu Operacyjnego RYBY, oś 3.5;
- **ważniejsze wyróżnienia przyznanych za aktywność naukową** - stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2021), nagroda zespołowa Marszałka województwa warmińsko-mazurskiego Laur „Najlepszym z Najlepszych” w kategorii „Społeczeństwo, Nauka i Kultura” (2018), wyróżnienie nadane przez Dyrektora Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności, Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie za rozprawę doktorską (2016).

Wyżej wymienione aktywności Habilitantki świadczą o spełnieniu kryterium dotyczącego odbycia stażu naukowego i wykazania się istotną aktywnością naukową, samodzielnością w pozyskiwaniu środków na badania. Zarówno osiągnięcie naukowe jak i aktywność naukową oceniam pozytywnie.

Informacja o osiągnięciach organizacyjnych, dydaktycznych i popularyzujących naukę

Działalność organizacyjna dr Joanny Wiśniewskiej to ta związana z organizowaniem konferencji, działalnością na rzecz Instytutu, w którym jest zatrudniona, działalnością w krajowych komitetach naukowych (sekretarz Komisji Nauk o Życiu, oddział PAN w Olsztynie), współorganizowanie seminariów naukowych OL-PAN odbywających się w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie, recenzuje liczne prace złożone w redakcjach czasopism naukowych. Jako pracownik Instytutu PAN dr Wiśniewska nie prowadzi regularnych zajęć dydaktycznych. Nie mniej jednak zaangażowana jest w prowadzenie wykładów i bardzo aktywnie popularyzuje naukę. Nie jest to wymogiem formalnym w postępowaniu, ale warto podkreślić, że dr Wiśniewska nie zaniedbuje także i tego aspektu pracy w nauce. Ponadto, była promotorską pomocniczą doktorantki oraz opiekunką stażystów (szczegóły w Autoreferacie). Podsumowując, działalność organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską dr Joanny Wiśniewskiej oceniam bardzo dobrze.

Podsumowanie recenzji – wniosek końcowy

Pani dr Joanna Wiśniewska przedstawiła wniosek habilitacyjny, którego podstawą są osiągnięcia naukowe dotyczące wybranych aspektów mechanizmów regulujących gojenie się ran oraz wpływu komórek izolowanych z tkanki tłuszczowej na ten proces. Uzyskane wyniki poszerzają naszą wiedzę na ten temat i mogą mieć zastosowanie zarówno w medycynie jak medycynie weterynaryjnej. Wkład własny Habilitantki w część eksperymentalną i na etapie powstawania publikacji był dominujący. Ponadto, pani dr Joanna Wiśniewska wykazała, że jest samodzielną, aktywną naukowo badaczkę, że odbyła staż naukowy i działa na rzeczy środowiska. Jej dorobek jest bardzo dobry i spełniający kryteria określone art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz.U.2023.742 ze zm.). Osiągnięcia, dorobek i aktywność dr Joanny Wiśniewskiej oceniam pozytywnie. Dlatego przedkładam Komisji Habilitacyjnej wniosek o dopuszczenie pani dr Joanny Wiśniewskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Ma Cury