

Lublin, 15 grudnia 2025 r.

Dr hab. Joanna Wessely-Szponder, prof. UP,
Zakład Patofizjologii
Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Akademicka 12, 20-033 Lublin
email: joanna.wessely@up.lublin.pl

RECENZJA

osiągnięcia naukowego w postaci cyklu publikacji powiązanych tematycznie pod wspólnym tytułem: „*Ocena wpływu oklacytynibu, inhibitora kinaz Janusowych, na efektorowe i regulatorowe limfocyty T CD4+ i CD8+ – badania w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku oraz mechanizmów immunologicznych leżących u podstaw jego skuteczności klinicznej*”

oraz pozostałych istotnych osiągnięć naukowych, współpracy naukowej, działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę kandydatki do stopnia doktora habilitowanego Pani dr n. wet. Agnieszki Jasieckiej-Mikołajczyk zgodnie z wymaganiami określonymi w **art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U. z 2025 r. poz. 1571 ze zm.)**.

Podstawa formalna przygotowania recenzji

Podstawą formalną wykonania recenzji jest uchwała Rady Naukowej Dyscypliny Weterynaria Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, dotycząca powołania w dniu 7 listopada 2025 r. Komisji habilitacyjnej do postępowania w sprawie nadania dr n. wet. Agnieszce Jasieckiej-Mikołajczyk stopnia doktora habilitowanego i powierzenia mi funkcji recenzenta w tym postępowaniu.

Recenzję wykonałam na podstawie dostarczonej dokumentacji, zawierającej dane wnioskodawcy, kopię dyplomu doktorskiego, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych, deklaracje współautorów, wskazujące na ich wkład w powstanie cyklu publikacji, analizę bibliometryczną dorobku naukowego, kopie dokumentów potwierdzających kierownictwo lub udział w grantach, potwierdzających odbycie staży zagranicznych, dokumentów potwierdzających współpracę naukową oraz dokumentów potwierdzających otrzymanie nagród i kopie publikacji naukowych. Przedłożone do oceny materiały są kompletne i pozwalają na jednoznaczną ocenę wkładu Kandydatki w powstanie osiągnięcia oraz Jej działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej.

Podstawowe informacje o Kandydatce

Pani dr Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk jest absolwentką Wydział Biologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, gdzie w 2010 r. otrzymała tytuł magistra biotechnologii w specjalności biotechnologia w medycynie weterynaryjnej, dołączając go do uzyskanego wcześniej tytułu technika farmaceutycznego. Ponadto Kandydatka ukończyła studia podyplomowe *Zarządzanie zasobami ludzkimi* na Wydziale Nauk Ekonomicznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Pracę doktorską zatytułowaną „*Opracowanie i walidacja metody oznaczania tigecekliny oraz farmakokinetyka tego leku u indyków*” wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. Jerzego Jaroszewskiego obroniła na macierzystej uczelni (Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie Wydział Medycyny Weterynaryjnej), uzyskując w dniu 10 lutego 2017 roku tytuł doktora nauk weterynaryjnych. **Na podstawie dostarczonej dokumentacji kryterium ustawowe dotyczące posiadania stopnia doktora uznają za spełnione.**

Kandydatka zajmuje obecnie stanowisko adiunkta w Katedrze Farmakologii i Toksykologii, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Z przedstawionej dokumentacji wynika, że Pani dr Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięcia, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. B Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2021 r. poz 478 z późn. zm)

Osiągnięcie stanowiące cykl publikacji powiązanych tematycznie pod wspólnym tytułem: „*Ocena wpływu oklacitynibu, inhibitora kinaz Janusowych, na efektorowe i regulatorowe limfocyty T CD4+ i CD8+ – badania w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku oraz mechanizmów immunologicznych leżących u podstaw jego skuteczności klinicznej*” składa się z czterech oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w latach 2018 – 2024 w czasopiśmie indeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR):

- 1) Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk*, Jerzy J. Jaroszewski, Tomasz Maślanka. Oclacitinib depletes canine CD4+ and CD8+ T cells in vitro. *Research in Veterinary Science*, 2018, 121: 124-129.
- 2) Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk*, Jerzy J. Jaroszewski, Tomasz Maślanka. Oclacitinib, a Janus kinase inhibitor, reduces the frequency of IL-4- and IL-10-, but not IFN- γ -, producing murine CD4+ and CD8+ T cells and counteracts the induction of type 1 regulatory T cells. *Molecules*, 2021, 26: 1-19.
- 3) Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk*, Tomasz Maślanka. Depletion of T and B cells in lymphoid tissues of mice induced by oclacitinib, a Janus kinase inhibitor. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2023, 26: 431-440.
- 4) Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk*, Piotr Socha. Treatment with oclacitinib, a Janus kinase inhibitor, down-regulates and up-regulates CD25 and Foxp3 expression, respectively, in peripheral blood T cells of dogs with atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research*, 2024, 20: 489.

Wskaźniki naukometryczne cyklu:

Łączna liczba punktów MNiSW/MEiN to **415** (punktację MNiSW/MEiN podano zgodnie z rokiem publikacji artykułu, tj. według komunikatu MNiSW obowiązującego dla danego roku). Łączny IF to **9,778** (IF podano dla roku, w którym opublikowano pracę. Dla artykułu opublikowanego w roku 2024 podano ostatni ustalony IF, tj. dla roku 2023). Liczba cytowań publikacji wchodzących w skład powyższego cyklu: **49**, w tym **42** bez autocytowań (wg. Google Scholar).

We wszystkich publikacjach z cyklu wskazanego jako osiągnięcie naukowe Kandydatka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem z 90% wkładem własnym, co potwierdzają załączone dokumenty: wykaz biblioteczny i oświadczenia współautorów. Wiodący udział Autorki w powyższych publikacjach nie pozostawia żadnych wątpliwości. Udział ten obejmował opracowanie koncepcji badań i ich metodyki, zaplanowanie i wykonanie analiz laboratoryjnych, opracowanie i interpretację wyników, sformułowanie wniosków oraz przygotowanie manuskryptów.

Prowadzone badania dotyczą oklacytynibu (OCL), klasyfikowanego jako lek immunomodulujący, wykazujący pewne działania immunosupresyjne. Lek ten jest powszechnie stosowany w leczeniu świądu związanego z alergicznym zapaleniem skóry i objawów klinicznych atopowego zapalenia skóry (AZS) u psów. Pomimo, że lek jest stosowany w weterynarii od 10 lat i uznawany za bezpieczny, może on poprzez działanie immunomodulujące zwiększać podatność na zakażenia i zaostrzać przebieg chorób nowotworowych. Przed podjęciem przez Kandydatkę powyższych badań istniała istotna luka w wiedzy na temat wpływu OCL na liczbę limfocytów T i B w tkankach limfoidalnych u zwierząt i ludzi, jak również jego wpływu na produkcję cytokin. W przeprowadzonym na szeroką skalę doświadczeniu Kandydatka postawiła sobie dwa cele. Pierwszym było zbadanie oddziaływania OCL na limfocyty T CD4+ i CD8+ w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku u psów. Podjęła się więc ustalenia możliwości, mechanizmów i skali negatywnego wpływu OCL na limfocyty T, jako kluczowe komórki zaangażowane w kształtowanie i utrzymywanie prawidłowej swoistej odporności komórkowej. Drugi cel dotyczył oceny działania OCL na regulatorowe i efektorowe limfocyty T CD4+ i CD8+ w aspekcie ich zaangażowania w mechanizmy immunologiczne leżące u podstaw skuteczności klinicznej leku. Realizacja tego celu z zasady ma znaczenie poznawcze, ale również niesie pewne możliwości aplikacyjne.

Aby zrealizować powyższe cele Kandydatka zaprojektowała 6 zadań badawczych.

W zadaniu badawczym nr 1 zatytułowanym „Ocena wpływu OCL na odsetek i liczebność bezwzględna całkowitych populacji limfocytów T CD4+ i CD8+” wykonała trzyetapowe badania, których celami szczegółowymi była ocena wpływu OCL na odsetek i liczbę bezwzględną całych populacji limfocytów T CD4+ i CD8+ za pomocą cytometrii przepływowej. Odbywało się to w warunkach *in vitro* gdzie badania polegały na ekspozycji PBMCs pozyskanych od zdrowych psów na OCL i ocenie w/w parametrów po 48 godz. i 120 godz. hodowli; w warunkach eksperymentalnych *in vivo*; gdzie badania polegały na ocenie w/w parametrów w krwi obwodowej, śledzionie i węzłach chłonnych u myszy otrzymujących przez 14 dni OCL oraz w warunkach klinicznych; gdzie badania polegały na ocenie w/w parametrów u psów chorych na AZS i leczonych OCL w dniu 0, 7, 14 i 28 stosowania leku.

Zadanie badawcze nr 2 zatytułowane „Ocena wpływu OCL na apoptozę i proliferację limfocytów T CD4+ i CD8+” obejmowało określenie za pomocą cytometrii przepływowej wpływu OCL na odsetek komórek wczesnoapoptotycznych wśród limfocytów T CD4+

i CD8+, po 12 godzinnej ekspozycji PBMCs pozyskanych od zdrowych psów, określenie odsetka proliferujących limfocytów T CD4+ i CD8+, a więc komórek o fenotypach 5-bromo-2'deoksyurydyna (BrdU)+CD4+ oraz BrdU+CD8+; badania te polegały na 72 godz. ekspozycji komórek jednojądrzastych pozyskanych ze śledziony myszy na OCL z towarzyszącą stymulacją limfocytów.

Zadanie badawcze nr 3 zatytułowane „Ocena wpływu OCL na liczebność limfocytów regulatorowych z populacji limfocytów T CD4+ i CD8+” obejmowało ocenę za pomocą cytometrii przepływowej wpływu OCL na odsetek i liczbę bezwzględną limfocytów T CD4+ i CD8+ wykazujących ekspresję Foxp3: w warunkach *in vitro* bez towarzyszącej aktywacji limfocytów; badania te polegały na ekspozycji PBMCs pozyskanych od zdrowych psów na OCL; w warunkach *in vitro* z towarzyszącą aktywacją limfocytów; badania te polegały na ekspozycji PBMCs pozyskanych od zdrowych psów na OCL z towarzyszącą stymulacją; w warunkach klinicznych; badania te polegały na ocenie w/w parametrów u psów chorych na AZS i leczonych OCL.

Zadanie badawcze nr 4 zatytułowane „Ocena wpływu OCL na liczebność limfocytów efektorowych z populacji limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz na konstytutywną i indukowaną ekspresję cząsteczki CD25 na tych komórkach” obejmowało badania, których celami szczegółowymi była ocena za pomocą cytometrii przepływowej wpływu OCL na liczbę bezwzględną i/lub odsetek limfocytów T CD4+ i CD8+, wykazujących ekspresję CD25 w warunkach *in vitro* bez towarzyszącej aktywacji limfocytów, a więc w tym przypadku oceniano konstytutywną ekspresję cząsteczki CD25 na limfocytach T; badania te polegały na ekspozycji PBMCs pozyskanych od zdrowych psów na OCL, w warunkach *in vitro* z towarzyszącą aktywacją limfocytów, a więc w tym przypadku oceniano indukowaną ekspresję cząsteczki CD25 na limfocytach T; badania te polegały na ekspozycji PBMCs pozyskanych od zdrowych psów na OCL z towarzyszącą stymulacją, w warunkach klinicznych; badania te polegały na ocenie w/w parametrów u psów chorych na AZS i leczonych OCL.

Zadanie badawcze nr 5 obejmowało ocenę wpływu OCL na zdolność do produkcji wybranych cytokin przez limfocyty T CD4+ i CD8+ oraz na indukowanie komórek Tr1.

Zadanie badawcze nr 6 zatytułowane „Ocena wpływu OCL na poszczególne subpopulacje leukocytów w krwi obwodowej myszy i psów” dotyczyło oceny wpływu OCL na odsetek i liczbę bezwzględną eozynofików, neutrofilów, bazofików, monocytów i całkowitej populacji limfocytów w krwi obwodowej w warunkach eksperymentalnych, tj. u zdrowych myszy otrzymujących lek przez 14 dni oraz w warunkach klinicznych; tj. u psów chorych na AZS i leczonych OCL w 0, 7, 14 i 28 dniu podawania leku.

Przeprowadzone badania pozwoliły na postawienie trzech głównych wniosków:

1) Zważywszy na kluczowe znaczenie limfocytów T i B w efektywnej odpowiedzi immunologicznej na patogeny, takie działania leku jak efekt deplecyjny OCL wobec limfocytów T i B; efekt proapoptotyczny leku wobec limfocytów T CD4+ i CD8+; efekt antyproliferacyjny wobec limfocytów T CD8+; regulacja w dół ekspresji cząsteczki CD25 na limfocytach Teff CD4+; regulacja w dół produkcji IL-4 przez limfocyty Th2 i Tc2, należy wskazać jako możliwe mechanizmy immunologiczne odpowiadające za działanie immunosupresyjne leku w znaczeniu negatywnym, tj. powodującym zwiększenie podatności pacjentów na zakażenia w trakcie stosowania leku.

2) Efekt immunosupresyjny warunkujący skuteczność kliniczną OCL, może wynikać z uruchamiania przez lek następujących mechanizmów immunologicznych: redukcja liczby limfocytów Teff CD4+, a być może i CD8+ oraz limfocytów B, zaangażowanych w patogenezę AZS; indukcja apoptozy limfocytów T CD4+ i CD8+ zaangażowanych w patogenezę AZS; zahamowanie proliferacji limfocytów T CD8+ zaangażowanych w patogenezę AZS; generowanie komórek iTreg CD4+; regulacja w dół ekspresji cząsteczki CD25 na limfocytach Teff CD4+, a przez to upośledzenie aktywacji limfocytów T CD4+; regulacja w dół produkcji IL-4 przez limfocyty Th2 lub Tc2; redukcja/normalizacja liczby eozynofili w krwi obwodowej.

3) Ustalenie, czy powyższe mechanizmy immunologiczne są konsekwencją bezpośredniego mechanizmu działania leku, tj. hamowania kinaz JAK, czy też innych mechanizmów, wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Uzyskane wyniki wskazują, że OCL nie wywiera działania antyproliferacyjnego wobec limfocytów T CD4+; nie wpływa na regulację produkcji IFN- γ i IL-17 przez limfocyty Th1, Tc1, Th17 i Tc17; nie wpływa na regulację produkcji IL-10 przez limfocyty T CD4+ i CD8+ i nie generuje komórek Tr1, lecz może zapobiegać ich powstawaniu w odpowiedzi na aktywację limfocytów T.

Częstotliwość diagnozowania chorób dermatologicznych o podłożu alergicznym ciągle wzrasta, a ich leczenie staje się wyzwaniem. Wiedza na temat mechanizmów immunologicznych uruchamianych przez OCL może pozwolić w przyszłości na rozszerzenie wskazań leku o inne choroby o podłożu alergicznym (np. astma oskrzelowa). Wyniki przedmiotowych badań nie tylko poszerzyły wiedzę na temat mechanizmów immunosupresyjnego działania OCL, ale również rzuciły światło na bezpieczeństwo stosowania leku w aspekcie jego wpływu na limfocyty T i B. Uzyskane przez Autorkę wyniki sugerują, że generowanie komórek iTreg CD4+, ale nie iTreg CD8+, może stanowić jeden z mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za skuteczność kliniczną OCL w terapii AZS u psów. Wyniki te mają głównie znaczenie poznawcze, jednakże generowanie iTreg wydaje się być obiecującym celem terapeutycznym wielu chorób alergicznych, co skutkuje również implikacjami praktycznymi. Z drugiej strony, ponieważ limfocyty Treg CD4+ hamują także odporność przeciwnowotworową, sugeruje to, że należałoby monitorować pacjentów otrzymujących OCL pod kątem rozwoju chorób nowotworowych, a u pacjentów z już zdiagnozowanymi nowotworami wyważyć stosunek korzyści do ryzyka leczenia przy użyciu tego leku.

Całokształt uzyskanych przez Autorkę wyników wskazuje, że podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia psów z zastosowaniem OCL lekarz weterynarii powinien rozważyć współczynnik korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów cierpiących na infekcje bakteryjne, wirusowe czy pasożytnicze oraz u pacjentów z immunosupresją. Psy otrzymujące go powinny więc być monitorowane pod kątem rozwoju zakażeń oraz chorób nowotworowych.

Ocena cyklu prac przedstawionego jako osiągnięcie naukowe

Cykl jest spójny tematycznie i wnosi istotny wkład w dyscyplinę naukową weterynarii, publikacje (w Research In Veterinary Science, Molecules, Polish Journal of Veterinary Sciences i BMC Veterinary Research) mają zasięg ogólnosiwiatowy i dotyczą ważnych klinicznie aspektów postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem bezpieczeństwa leków, dając równocześnie wgląd w mechanizmy immunologiczne odpowiadające za skuteczność kliniczną.

Uwagi do tej części: W tekście zawierającym szczegółowy opis Osiągnięcia brakuje odnośników do poszczególnych prac, które zwykle zamieszcza w takich zestawieniach. Autorka zastąpiła tę formę tabelami, nie stanowi to więc żadnego uchybienia merytorycznego, nie stwarza istotnej trudności w ocenie udziału poszczególnych artykułów w Osiągnięciu, ani ich zakresu tematycznego w odniesieniu do Osiągnięcia jako zamkniętej i spójnej całości.

Podsumowując, wyniki opracowane przez dr n. wet. Agnieszkę Jasięką-Mikołajczyk i opublikowane w załączonym cyklu stanowią oryginalny i twórczy wkład w badania nad AZS, zastosowaniem chemioterapeutyków i ich bezpieczeństwem, zagłębiają się w problem mechanizmów towarzyszących immunomodulacji, a co za tym idzie poszerzają istotne i nie wyjaśnione do końca mechanizmy immunologiczne. Badania zostały przeprowadzone w warunkach *in vitro*, *in vivo* i na materiale klinicznym. Wszystkie wskazane w osiągnięciu prace oryginalne reprezentują wysoki poziom merytoryczny. Postawione cele naukowe zostały wypełnione z użyciem sześciu zadań badawczych i podsumowane w analizie wyników. Wysoką wartość powyższych prac dokumentuje nie tylko renoma czasopism, w których zostały one opublikowane ale również wysoka liczba cytowań.

Powyższy cykl dokumentuje zdolność Kandydatki do samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych, opracowywania zadań badawczych, współpracy w zespole badawczym, w którym pełniła wiodącą rolę. Publikacje te dokumentują znaczny wkład w rozwój dyscypliny weterynarii, a udział procentowy i opisany wkład Autorki niezaprzeczalnie wskazują na jej bezdyskusyjną rolę jako pierwszego i korespondencyjnego autora.

Z powyższych względów w mojej opinii cykl całkowicie spełnia przesłankę Ustawy czyli stanowi osiągnięcie, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. B Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2021 r. poz 478 z późn. zm),

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Osiągnięcie zatytułowane „Badania nad wpływem tigeocykliny na liczebność komórek regulatorowych o fenotypie Foxp3+CD25+CD4+ oraz na zdolność do produkcji wybranych cytokin przez limfocyty T CD4+ i CD8+” dokumentuje dorobek Autorki po uzyskaniu stopnia doktora i odbyciu stażu zagranicznego w Japonii. Kandydatka rozpoczęła wówczas nowy nurt badań, tj. badania z zakresu immunofarmakologii. Pierwsze z nich dotyczyły zbadania wpływu tigeocykliny (TIG), tj. pierwszej glicylocykliny z grupy tetracyklin, w aspekcie możliwości wywierania przez nią działania immunosupresyjnego i przeciwzapalnego poprzez wpływ na zdolność do produkcji wybranych cytokin przez limfocyty T, jak i poprzez możliwość indukcji komórek regulatorowych o fenotypie Foxp3+CD25+CD4+. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wniosek, że TIG nie wywiera działania przeciwzapalnego ani immunosupresyjnego w zakresie ocenianych parametrów (co nie wyklucza, że może wywierać takie działanie w innych sposób). Brak takiego oddziaływania może być uznany za korzystny lub niekorzystny, w zależności od oczekiwanego efektu terapeutycznego. Zależy to bowiem od konkretnej sytuacji klinicznej, tj. od rodzaju i ciężkości zakażenia bakteryjnego, natężenia towarzyszącej mu reakcji zapalnej i statusu immunologicznego pacjenta. Wyniki niniejszych badań zostały przedstawione w publikacji:

Jasiecka-Mikołajczyk A, Jaroszewski J.J, Maślanka T. Effect of tigecycline on the production of selected cytokines and counts of murine CD4+ and CD8+ T cells - in vitro study. Pol J Vet Sci 2018, 21: 819-822.

W publikacji tej Kandydatka odegrała wiodącą rolę, jako pierwszy i korespondencyjny autor odpowiedzialny za opracowanie koncepcji badań, zaplanowanie i wykonywanie doświadczeń, wykonywanie analiz cytometrycznych, analizę i interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu, dyskusję z recenzentami, korektę manuskryptu po recenzji oraz edycję jego wersji ostatecznej.

Osiągnięcie to potwierdza, że Kandydatka bezpośrednio po obronie doktoratu przystąpiła do poszerzania warsztatu i rozszerzenia zakresu badań w oparciu o nowe międzynarodowe kontakty. Nawiązana przez Nią współpraca zaowocowała wysokiej klasy badaniami.

Osiągnięcie pt. „Badania nad wpływem teryflunomidu na limfocyty T CD4+ i CD8+ psa w aspekcie ich udziału w mechanizmach immunologicznych odpowiedzialnych za immunosupresyjne działanie leku” również lokuje się w nurcie immunofarmakologii. Badania Autorki obejmowały wpływ teryflunomidu (TER), leku immunomodulującego będącego aktywnym metabolitem leflunomidu (LEF) na limfocyty T CD4+ i CD8+ psa. Uzyskane przez Kandydatkę wyniki wskazują, że działanie terapeutyczne TER nie jest związane z wpływem na apoptozę limfocytów T CD4+ i CD8+, natomiast upośledzenie ekspresji CD25 podczas aktywacji tych limfocytów oraz generowanie komórek iTreg mogą stanowić dodatkowe poza hamowaniem DHODH, mechanizmy immunologiczne odpowiadające za immunosupresyjne działanie TER. Wyniki powyższych badań zostały przedstawione w publikacji:

Jasiecka-Mikołajczyk A, Socha P. Teriflunomide inhibits activation-induced CD25 expression on T cells and may affect Foxp3-expressing regulatory T cells. Res Vet Sci 2020, 132: 17-27.

Również w tej pracy Autorka odegrała wiodącą rolę, odpowiadając za opracowanie koncepcji badań, zaplanowanie i wykonywanie doświadczeń, wykonywanie analiz cytometrycznych, analizę i interpretację uzyskanych wyników, napisanie manuskryptu, dyskusję z recenzentami, korektę manuskryptu po recenzji oraz edycję jego wersji ostatecznej.

W osiągnięciu pt. „Ocena i porównanie indywidualnego oraz łącznego stosowania wybranych substancji pod kątem ich zdolności do generowania komórek regulatorowych z populacji limfocytów T CD8+ – badania in vitro”, dr n. wet. Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk kontynuując badania nad wpływem TER na limfocyty T, wraz z prof. dr hab. Tomaszem Maślanką prowadziła szersze badania nad wpływem IL-27, TER i kwasu całkowicie transretinowego (ATRA) na limfocyty T CD8+. Badania te były prowadzone pod kątem zdolności do generowania przez te substancje limfocytów Treg z tej populacji (tj. komórek o fenotypie CD8+CD25+Foxp3+, CD8+CD122+CD49d^{low} i CD8+Foxp3-CD103+) i/lub zwiększania ich właściwości supresorowych poprzez zwiększenie ekspresji CD39 oraz produkcji TGF- β (w odniesieniu do komórek CD8+CD25+Foxp3+) i IL-10 (w odniesieniu do komórek CD8+CD25+Foxp3+ i CD8+Foxp3-CD103+). Celem naukowym tych badań było wstępne określenie, która z ocenianych substancji ma największy potencjał do generowania określonego typu komórek Treg oraz czy w tym zakresie istnieje między nimi synergizm. Osiągnięte wyniki stanowią punkt wyjścia do dalszych badań nad samodzielnym i łącznym stosowaniem tych substancji w zapobieganiu i leczeniu chorób alergicznych i autoimmunologicznych. Tym samym mogą być podstawą do dalszych badań z użyciem mysiego modelu tego typu chorób, np. modelu stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów czy astmy alergicznej. Wyniki powyższych badań zostały przedstawione w następującej publikacji:

Maślanka T, **Jasiecka-Mikołajczyk A.** Teriflunomide induces Foxp3 expression in murine CD8⁺T cells while IL-27 and retinoic acid exert a synergistic effect on the induction of CD39 expression on these cells. *Pol J Vet Sci* 2023, 26: 591-609.

Wkład Habilitantki w powstanie tej publikacji obejmował udział w opracowaniu koncepcji badań, wykonywanie doświadczeń, udział w analizie cytometrycznej, udział w analizie i interpretacji uzyskanych wyników.

W ramach pozostałej aktywności naukowej dr n. wet. Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk prowadziła badania nad poszukiwaniem i testowaniem nowych celów terapeutycznych w leczeniu astmy alergicznej z wykorzystaniem modelu mysiego, badania nad wpływem deksametazonu i meloksykamu na limfocyty T CD8⁺ bydła, badania nad wpływem prostaglandyny PGE2 na ekspresję cząsteczki CD25 na limfocytach T oraz na komórki NK u bydła, badania nad farmakokinetyką tetracyklin i chinolonów oraz ich interakcjami z jonami metali i paszą na poziomie wchłaniania z przewodu pokarmowego oraz badania nad farmakokinetyką iwermektyny oraz efektywnością jej działania przeciw pasożytniczemu u koni.

Kierunki te wpisują się w nurt badań prowadzonych w Jednostce, a dr n. wet. Agnieszka Jasiecka-Mikołajczyk była tu zarówno inicjatorem, jak i wykonawcą.

Kolejnym kierunkiem badawczym obranym przez Kandydatkę były badania nad wpływem doksazosyny na aktywność skurczową mięśniówki gładkiej pęcherza moczowego świni, prowadzone wspólnie z pracownikami Katedry Fizjologii i Patofizjologii Człowieka Wydziału Nauk Medycznych UWM w Olsztynie. Zaowocowało to publikacją:

Markiewicz W, **Jasiecka A**, Janiuk J, Bossowska A, Jaroszewski J.J. The influence of doxazosin, an α 1-adrenergic receptor antagonist on the urinary bladder contractility in pigs. *Pol J Vet Sci* 2014, 17: 527-529.

Przedstawione zestawienie świadczy o szerokim, ale ukierunkowanym zakresie zainteresowań badawczych Kandydatki, umiejętności pracy w zespołach (również interdyscyplinarnych), umiejętności wykorzystania nabytego warsztatu badawczego w różnych kontekstach badań nad zapaleniem, immunomodulacją i immunosupresją, z możliwością wielu przełożeń na wartość kliniczną. Ten aspekt pracy Kandydatki należy również docenić.

Innym zakresem zainteresowań naukowych Habilitantki były badania nad opracowaniem nowych metod oczyszczania syntetycznych ścieków przemysłowych. W 2021 roku rozpoczęła Ona współpracę z Katedrą Chemii Wydziału Rolnictwa i Leśnictwa UWM w Olsztynie w zakresie opracowania nowych metod oczyszczania syntetycznych barwników, w których Jej rola polegała głównie na analizie dostarczonych próbek metodą HPLC-MS/MS, ale obejmowała również opracowanie nowej metody detekcji badanych barwników za pomocą HPLC-MS/MS i przeprowadzenie analizy chromatograficznej dostarczonych próbek. Wynikiem przeprowadzonych badań były trzy wieloautorskie prace. Kandydatka uczestniczyła w przygotowaniach manuskryptów.

W tej części Autoreferatu Kandydatka umieściła dodatkowo osiągnięcie naukowe przedstawione w pracy magisterskiej pt. „Badania nad wchłanianiem się simwastatyny z przewodu pokarmowego indyków” oraz osiągnięcie naukowe przedstawione w rozprawie

doktorskiej pt. „Badania nad farmakokinetyką tigecekliny podanej różnymi drogami u indyków”, które zostały już wcześniej ocenione zgodnie z obowiązującymi procedurami.

W swojej pracy naukowej Kandydatka dokonała również przeglądu aktualnej literatury dotyczącej właściwości farmakologicznych metamizolu (MET), nieopiodowego leku przeciwbólowego stosowanego na szeroką skalę, zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej, czego efektem była publikacja przeglądowa:

Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. Pol J Vet Sci 2014, 17: 207-214.

Jej wkład w powstanie tej publikacji obejmował udział w opracowaniu koncepcji oraz całokształt prac związanych napisaniem i opublikowaniem tej publikacji.

Ocena pozostałych osiągnięć Kandydatki.

Oprócz cyklu jednotematycznych prac stanowiących osiągnięcie zatytułowane „*Ocena wpływu oklacytynibu, inhibitora kinaz Janusowych, na efektorowe i regulatorowe limfocyty T CD4+ i CD8+ – badania w aspekcie bezpieczeństwa stosowania leku oraz mechanizmów immunologicznych leżących u podstaw jego skuteczności klinicznej*” Kandydatka zaprezentowała pozostałe osiągnięcia naukowe inne niż zaprezentowane w punkcie 4.1. osiągnięcie naukowe. W tej części Autoreferatu (tabela 7.5) przedstawiony został Jej dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora, na który składa się łącznie 11 oryginalnych prac eksperymentalnych, z jedną publikacją (20 pkt. i 0,712 IF) wskazaną jako wiodąca, w której była pierwszym i korespondencyjnym autorem i 10 artykułów, przy powstaniu których pracowała w zespołach wieloautorskich. Łącznie Jej dorobek z tego okresu zsumował się w 315 pkt i 14,998 IF. Po uzyskaniu stopnia doktora była łącznie autorką 11 publikacji uzyskując 950 pkt i 25,298 IF, w tym w 5 była pierwszym autorem, co stanowi 38,5% wszystkich publikacji. Sumując powyższe z parametrami osiągnięcia naukowego, łącznie po doktoracie uzyskała 1365 pkt i 35,076 IF, w 9 publikacjach była pierwszym autorem, co stanowi 60% wszystkich publikacji po osiągnięciu stopnia doktora. Znacząco zwielokrotniła więc swój dorobek sprzed uzyskania stopnia doktora. Według załączonego dokumentu analizy bibliometrycznej dorobku Kandydatki podsumowanie cytowań w bazie Web of Science Core Collection w dniu 17.06.2025 r. wskazuje Index Hirscha (Index h) = 9 oraz 28 prac w czasopiśmie polskich i zagranicznych, z łącznym IF =49.808 i sumą punktów MNiSW równą 1680.

Uwagi do tej części: po zsumowaniu łącznego dorobku Autorki uzyskałam sumę 50,074 IF, a nie jak podała 49,808. W załączonej tabeli na stronie 4 rozdziału „Wykaz osiągnięć...” pomyliła Ona liczby porządkowe, przedstawiła więc razem 24, a nie 25 publikacji. Ponadto tabela 7.5 wykazuje łącznie 11 oryginalnych prac eksperymentalnych, opublikowanych przed obroną pracy doktorskiej, 11 prac po obronie pracy doktorskiej, 4 prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego oraz dwie prace przeglądowe, co daje łącznie 26 prac oryginalnych i dwie przeglądowe. Jednakże tabela na stronie 4 rozdziału „Wykaz osiągnięć...” podaje 11 prac oryginalnych przed doktoratem i 13 prac po uzyskaniu stopnia doktora, łącznie 26 prac z włączeniem cyklu stanowiącego osiągnięcie, natomiast wykaz biblioteczny zawiera łącznie 28 artykułów naukowych Kandydatki. Stwarza to pewne trudności w ustaleniu łącznego osiągnięcia Habilitantki.

Podsumowując, uznaję przedstawiony do oceny dorobek Kandydatki, stanowiący inne niż w punkcie 1.1-3 Ustawy osiągnięcie naukowe lub artystyczne, za spełniający ustawowe wymagania.

Ocena istotnej aktywności naukowej albo artystycznej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Jako dokumentację istotnej aktywności naukowej w zagranicznej uczelni Kandydatka przedstawiła badania w National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine w Japonii w 2017 roku. W trakcie dwumiesięcznego pobytu prowadziła projekt "The use of cross-protection between *Babesia microti* and *Plasmodium chabaudi* to study the host defence mechanism against blood-stage malaria". Kandydatka w ramach swojego udziału wykonywała iniekcje dootrzewnowe *Plasmodium chabaudi* oraz *Babesia microti* u myszy oraz pobierała próbki krwi, a następnie wykonywała rozmazy krwi w celu identyfikacji poziomu parazytemii. Dodatkowo, Habilitantka prowadziła oznaczenia poziomu wybranych cytokin (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10, IL12, IFN- γ) oraz przeciwciał (IgG1, IgG2a, IgG2b) w osoczu pozyskanym od myszy przy użyciu testów ELISA. Następnie dokonywała analizy statystycznej uzyskanych wyników oraz porównywała uzyskane wyniki pomiędzy grupami badawczymi.

Jako aktywność na uczelni krajowej Kandydatka przedstawiła badania prowadzone w 2022 roku podczas trzytygodniowego pobytu w Zakładzie Biotechnologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, które dotyczyły oceny właściwości cytotoksycznych pochodnych 4-thiazolidinonu (zsyntetyzowanych w Zakładzie) wobec linii komórkowych raka piersi.

Uwagi do tej części: W tym miejscu warto byłoby wskazać, które z publikacji Autorki są rezultatem prowadzonej przez Nią współpracy naukowej.

W podsumowaniu oceniam, że Kandydatka wykazuje się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej uczelni, uwzględniają poza uczelnią macierzystą, jedną uczelnię krajową i jedną zagraniczną. Aktywność naukowa w tych jednostkach obejmowała staże i wspólne prowadzenie badań.

Ocena osiągnięć dydaktycznych Kandydatki

Habilitantka prowadzi zajęcia z różnych przedmiotów na dwóch kierunkach studiów, w języku polskim i angielskim. Jest kierownikiem i koordynatorem dydaktycznym przedmiotów: *Farmacja* (w języku angielskim dla studentów kierunku weterynaria); *Technologia postaci leku* (dla studentów kierunku biotechnologia farmaceutyczna); *Technologia postaci leku* (w języku polskim i angielskim dla studentów kierunku weterynaria). Prowadzi wykłady z przedmiotów: *Technologia postaci leku* (dla studentów kierunku biotechnologia farmaceutyczna) oraz *Technologia postaci leku* (w języku polskim i angielskim dla studentów kierunku weterynaria). Prowadzi ćwiczenia z przedmiotów: *Farmacja* (dla studentów kierunku weterynaria); *Farmakologia weterynaryjna I i II* i *Technologia postaci leku* (dla studentów kierunku weterynaria); *Farmakologia i Technologia postaci leku* (dla studentów kierunku biotechnologia farmaceutyczna). Ponadto pełni funkcję koordynatora wprowadzania planów obciążenia dydaktycznego w systemie USOS w Katedrze Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie. Dodatkowo w latach 2014-2024 była nauczycielem przedmiotu *technologia postaci leku* w Policealnej Szkole dla młodzieży na kierunku technik farmaceutyczny.

Ocena osiągnięć organizacyjnych Kandydatki

Na osiągnięcia organizacyjne składają się następujące aktywności: promotor pomocniczy w dwóch rozprawach doktorskich, recenzent jednej pracy magisterskiej, promotor jednej pracy magisterskiej, koordynator Systemu Zapewnienia Jakości w zakresie Dobrej Praktyki Laboratoryjnej oraz Dobrej Praktyki Klinicznej Weterynaryjnej na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie w latach 2013-2022.

Pełni też Ona funkcje kierownicze jako Członek Komitetu Sterującego w projekcie „Budowa i Wyposażenie Centrum Popularyzacji Nauki i Innowacji Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie” i Opiekun Pracowni Immunofarmakologii i Biotechnologii w Katedrze Farmakologii i Toksykologii od roku 2018.

Habilitantka wykazała szereg aktywności w organizacji wydarzeń naukowych takich jak: udział w komitetach organizacyjnych pięciu konferencji, była kierownikiem projektu „*Wdrożenie metod dotyczących oceny cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK w warunkach in vitro*” finansowanego przez Konsorcjum Naukowe KNOW „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność” w ramach rozwoju warsztatu badawczego młodych pracowników nauki na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie oraz kierownikiem projektu „*Farmakokinetyka i interakcje tigecekliny u indyków*”.

Ponadto pełniła funkcję opiekuna naukowego stażu dr hab. Agnieszki Gornowicz z Zakładu Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w Katedrze Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie w 2021 r.

Od wielu lat jest członkiem polskich i europejskich towarzystw naukowych tj. Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych, Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Europejskich Towarzystw Toksykologicznych oraz Międzynarodowej Unii Toksykologicznej.

W latach 2013-2014 Habilitantka była Członkiem Rady Wydziału Medycyny Weterynaryjnej jako przedstawiciel doktorantów.

Habilitantka była recenzentem siedmiu artykułów naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Ocena aktywności popularyzującej naukę

W ramach aktywności popularyzujących naukę Kandydatka przeprowadziła zajęcia praktyczne „*Apteka od kuchni*” dla dzieci i młodzieży w ramach Olsztyńskich Dni Nauki i Sztuki w 2023 i w 2025, przeprowadziła też trzygodzinne szkolenie z zakresu technik hodowli komórkowej dla uczniów Uniwersyteckiego XII Liceum Ogólnokształcącego w Olsztynie.

Habilitantka realizowała projekty badawcze, jako wykonawca w projekcie „*Opracowanie karmy na bazie białka owadziego dla zwierząt towarzyszących z dietozależnymi enteropatiami*” realizowanym w ramach programu Lider XII finansowanego ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Wykonawca w projekcie „*Badania nad innowacyjnym lekiem o działaniu immunostymulującym u zwierząt*”. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Pełniła też funkcję kierownika projektu „*Farmakokinetyka i interakcje tigecekliny u indyków*” finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach

konkursu Preludium 5 i kierownika projektu „Wdrożenie metod dotyczących oceny cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK w warunkach *in vitro*” finansowanego przez Konsorcjum Naukowe KNOW „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność” w ramach rozwoju warsztatu badawczego młodych pracowników nauki na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie.

Uwagi do tej części: Kandydatka wykazała się bogatą aktywnością w pozyskiwaniu i pracy w projektach finansowanych ze źródeł zewnętrznych, zarówno jako wykonawca, jak i kierownik projektu. Warto byłoby tu wskazać, które publikacje były wynikiem powyższych grantów.

Kandydatka odbyła łącznie dwa staże zagraniczne i jeden krajowy: staż naukowy w National Research Center for Protozoan Disease, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro, Japonia, w okresie od 17 kwietnia do 12 czerwca 2017 r. oraz w okresie 3-14 września 2019 r. i staż naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Biotechnologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku od 1 sierpnia do 21 sierpnia 2022 r., na co przedstawiła odpowiednie dokumenty.

Ponadto Habilitantka ukończyła liczne kursy i szkolenia specjalistyczne na co przedstawiła dokumenty potwierdzające. W latach 2015-2024 uzyskała sześć nagród Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za działalność organizacyjną, wyróżniające się publikacje oraz za osiągnięcia w dziedzinie naukowej.

Kandydatka wykazała również aktywny udział w propagowaniu wiedzy, uczestnicząc w 19 konferencjach krajowych przed uzyskaniem stopnia doktora oraz w 13 konferencjach po doktoracie (w tym były dwie konferencje zagraniczne).

Oprócz aktywnego uczestnictwa w wydarzeniach naukowych jako osoba referująca lub przedstawiająca plakat, Kandydatka podjęła się również uczestnictwa w organizacji tego typu wydarzeń. Była członkiem komitetów organizacyjnych pięciu krajowych konferencji naukowych, jednej przed i czterech po uzyskaniu stopnia doktora.

Kandydatka uczestniczyła w dwóch programach europejskich Santander Universidades. W ramach współpracy z sektorem gospodarczym była wykonawcą pracy badawczo-usługowej dla firmy Lipid System Ltd oraz uczestniczyła w warsztatach Design Thinking mających na celu wypracowanie strategii współpracy pomiędzy biznesem i nauką w ramach Regionalnej Inteligentnej Specjalizacji „Żywność Wysokiej Jakości” zorganizowanej przez Centrum Współpracy z Otoczeniem Społeczno-Gospodarczym UMW w Olsztynie w 2023 roku.

Podsumowując, aktywność dydaktyczną, organizacyjną oraz popularyzującą naukę Kandydatki uważam za w pełni wystarczającą zgodnie z wymaganiami Ustawy.

Wnioski końcowe

Zgodnie z Art. 219. [Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego] Dz.U.2024.1571 t.j. W mojej ocenie Kandydatka spełnia wymogi określone w ust 1

W punkcie 1) **posiada stopień doktora;**

W punkcie 2) **posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w formie 1 cyklu powiązanych**

tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b,

W punkcie 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dlatego po zapoznaniu się z przedstawioną dokumentacją wyrażam **jednoznacznie pozytywną opinię**, dotyczącą osiągnięcia naukowego w postaci cyklu prac, istotnej aktywności naukowej na więcej niż jednej uczelni, a także działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę i stwierdzam, że Habilitantka spełnia ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Tym samym popieram wniosek o nadanie Pani dr n. wet. Agnieszce Jasieckiej-Mikołajczyk stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie i dyscyplinie weterynaria.

Joanna Wessely-Szynder