

Warszawa, 16.04. 2024

Prof. dr hab. Przemysław Juszczynski  
Zastępca Dyrektora ds. Nauki  
Kierownik Zakładu Hematologii Eksperymentalnej  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
ul. Indiry Gandhi 14  
02-776 Warszawa

Ocena dorobku naukowego Pana dr **Damiana Jacenika** w ramach prowadzonego postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie osiągnięcia naukowego pt.

***„Immunoterapia i terapia celowana w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego.”***

#### **I. Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej.**

Dr Damian Jacenik jest z wykształcenia magistrem biologii w dyscyplinie biochemia i biologia molekularna. Stopień ten uzyskał na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego na podstawie pracy magisterskiej pt. „Ekspresja receptora GPR30 w nowotworach jelita grubego”. Rozprawę doktorską pt. „Sygnalizacja estrogenowa w chorobach zapalnych jelit”, obronił z wyróżnieniem w r. 2019 na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ. Praca została ponadto nagrodzona w konkursie im. profesora Witolda Bartnika Towarzystwa „J-elita”.

Aktualnie pracuje na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska, w Katedrze Cytobiochemii jako adiunkt badawczy, a ponadto w MOLECURE S.A., Wydział Biologii, Jednostka Wczesnych Badań Przesiewowych, jako lider grupy .

Odbывał liczne staże naukowe w jednostkach zagranicznych, w tym :

Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari “Aldo Moro”, Bari: 6 tygodni, staż naukowy

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; 1 rok, staż naukowy

Department of Basic Health Science, Faculty of Health Science, University Rey Juan Carlos, Alcorcón, Hiszpania; 6 tygodni, staż naukowy

11.4. Department of Internal Medicine, Health Science Centre, University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA; 9 miesięcy, staż naukowy

Stáže te obejmują zarówno okres przed uzyskaniem stopnia doktora jak i po jego uzyskaniu - w tym roczny staż podoktorski w University of Utah.

Dr Damian Jacenik w świetle powyższego spełnia zatem formalnie pierwsze kryterium stawiane kandydatom do nadania stopnia doktora habilitowanego wg Art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce – posiada stopień doktora . Ponadto, prowadzi lub prowadził badania w więcej niż jednej jednostce naukowej.

## II. Ocena osiągnięcia naukowego

Artykuł 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce wymaga, aby osoba, której nadaje się stopień doktora habilitowanego posiadała osiągnięcia stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej, w tym co najmniej 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie 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 skład osiągnięcia naukowego dr D. Jacenika pt. ***Immunoterapia i terapia celowana w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego*** wchodzi 6 publikacji (4 prace oryginalne i 2 poglądowe). W skład dorobku wchodzi ponadto 30 prac i 4 rozdziały w książkach, a ponadto 19 doniesień konferencyjnych. W niniejszej recenzji pomijam bibliometryczne i naukometryczne parametry

dorobku dr Jacenika, ponieważ są one przedstawione w Autoreferacie i innych złożonych dokumentach, a co do zasady – nie powinny być wskaźnikiem wagi dorobku.

Cykl publikacji powiązanych tematycznie, który dr Damin Jacenik przedstawił do oceny nosi tytuł „*Immunoterapia i terapia celowana w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego*” i tworzy go sześć publikacji.

Kandydat nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie tego osiągnięcia.

Spośród publikacji tworzących cykl, 2 pozycje stanowią publikacje przeglądowe:

- **Jaceniak D.**, Hikisz P., Beswick E.J., Fichna J. *The clinical relevance of the adhesion G protein-coupled receptor F5 for human diseases and cancers*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2023. 1869: 166683. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166683
- Said Abu Egal E.\*, **Jaceniak D.** \*, Soares H.P., Beswick E.J. *Translational challenges in pancreatic neuroendocrine tumor immunotherapy*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021. 1876: 188640. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188640

O ile doceniam wkład pracy niezbędny do przygotowania dobrej pracy przeglądowej (pragnę tu podkreślić, że obie prace prezentują wysoki poziom), prace o tym charakterze w moim najgłębszym przekonaniu nie powinny być brane pod uwagę przy postępowaniach habilitacyjnych w dziedzinie nauk przyrodniczych/medycznych/o zdrowiu. Z definicji nauki te są bowiem dziedzinami eksperymentalnymi, i o ile przygotowanie dobrej pracy poglądowej nie jest łatwe, dowodzi erudycji autora i znajomości tematu, o tyle praca taka nie stanowi żadnego wkładu w rozwój dziedziny – z definicji jest bowiem pracą odtwórczą, syntezą wiedzy bazującą na opublikowanych źródłach. Pomijam zatem te prace w swojej ocenie – bowiem jako odtwórcze, nie spełniają one ustawowego wymogu wniesienia znacznego wkładu w rozwój dyscypliny.

Pozostałe 4 prace mają charakter oryginalny, i z nich należy wywieść wagę wkładu dr Jacenika w rozwój dyscypliny. Są to następujące prace:

1. **Jacenic D.**, Lebish E.J., Beswick E.J. *MK2 drives progression of pancreas and colon cancers by suppressing CD8+ T cell cytotoxic function and is a potential immunotherapy target*. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14: 1212100. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212100.
2. **Jacenic D.**, Karagiannidis I., Beswick E.J. *Th2 cells inhibit growth of colon and pancreas cancers by promoting anti-tumorigenic responses from macrophages and eosinophils*. *British Journal of Cancer*. 2023. 128: 387 – 397. doi: 10.1038/s41416-022-02056-2.
3. Kang H., Fichna J., Matlawska-Wasowska K., **Jacenic D.** *The Expression pattern of adhesion G protein-coupled receptor F5 is related to cell adhesion and metastatic pathways in colorectal cancer – comprehensive study based on in silico analysis*. *Cells*. 2022. 11: 3876. doi: 10.3390/cells11233876
4. **Jacenic D.**, Lebish E.J., Beswick E.J. *MK2 promotes the development and progression of pancreatic neuroendocrine tumors mediated by macrophages and metabolomic factors*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23: 13561. doi: 10.3390/ijms232113561.

Spośród przedstawionych do oceny 4 prac oryginalnych, we wszystkich dr Jacenic pełnił rolę wiodącą (jest pierwszym autorem lub ostatnim/korespondującym), co wskazuje na jego kluczową rolę w przygotowaniu prac, zarówno koncepcyjnej, eksperymentalnej, jak i przy przygotowaniu manuskryptów.

Cykl publikacji dotyczy trzech wątków, wpisujących się w zakres tematyczny wskazany przez tytuł osiągnięcia: jest to rola limfocytów Th2 w kontroli wzrostu raka trzustki i jelita grubego, immunomodulacyjna rola kinazy MK2 oraz białka ADGRF5 jako potencjalnego celu terapeutycznego.

W drugiej z wyżej wymienionych prac wykazano, że immunoterapia z zastosowaniem limfocytów Th2 prowadziła do spadku objętości guzów w porównaniu do guzów u myszy w grupie kontrolnej. Wyniki te sugerują działanie przeciwnowotworowe tej populacji limfocytów. Badania dr Jacenika wskazują ponadto, iż zależny od limfocytów Th2 proces przeprogramowania immunosupresyjnego środowiska nowotworów trzustki oraz jelita grubego wydaje się być związany z działaniem makrofagów oraz eozynofili. Ponadto, przeprowadzone badania wskazują, iż IL-5 ma działanie przeciwnowotworowe, a jej podanie prowadzi do znacznego zmniejszenia

objętości guzów. Cytokina ta pobudzała nie tylko produkcję GZMB oraz FAS, ale była również odpowiedzialna za akumulację eozynofili w nowotworach przewodu pokarmowego.

Przeprowadzone badania niosą istotną wartość poznawczą, podkreślając rolę komórek Th2 w odpowiedzi przeciwnowotworowej, a także wskazują na potencjalne mechanizmy efektorowe. Praca ma jednak pewne wady: następujące kwestie w mojej ocenie powinny zostać podane dyskusji:

- wybór modelu – myszy *Rag1*<sup>-/-</sup> mają zachowane komórki ILC/NK. Jaki był powód wyboru modelu *Rag1*<sup>-/-</sup>?

-brak kontroli: kontrolą były myszy, które nie otrzymały żadnego leczenia. Wydaje się że transfer naiwnych/niepolaryzowanych/nieaktywowanych limfocytów T byłby lepszą kontrolą. Alternatywnie, mógłby to być transfer limfocytów Th1.

- Czy zaobserwowano kompletne regresje guzów?

- Jeśli tak, to czy u myszy, które otrzymały adoptywny transfer limfocytów Th2 utrzymuje się pamięć immunologiczna, tj, czy są one odporne na ponowne podanie allograftu guza?

- Autor postuluje, że efektorową rolę pełnią makrofagi, a zwłaszcza eozynofile. Nie wykonano jednak eksperymentu, w którym adoptywnemu transferowi limfocytów Th2 towarzyszyłaby jednoczesna deplecja makrofagów i/lub eozynofili.

- czy przeprowadzono dokładne immunofenotypowanie limfocytów T przed transferem? Jeśli nie, jak kontrolowano co jest podawane myszom? Czy identyfikowano populacje limfocytów CD4 cytotoksycznych?

- wydaje się, że wybrany model badawczy jest modelem sztucznym. Po pierwsze – doguzowe podanie limfocytów Th2, a nie dożylnie, budzi wątpliwości. Czy myszy kontrolne otrzymywały iniekcję samego medium? Transfer samych limfocytów T, przy braku innych populacji limfocytów, nie w pełni oddaje warunki mikrośrodowiska, ponieważ wyklucza interakcje między różnymi populacjami komórek u. immunologicznego. Wydaje się że model w którym wyłącza się komórki Th2 lub ich funkcję byłby bardziej adekwatny.

Reasumując, praca posiada dość istotne walory poznawcze, ale jest jednocześnie pracą nie pozbawioną metodycznych wad, istotnie ograniczających jej wartość. Byłoby dobrze, gdyby Habilitant zechciał ustosunkować się do powyższych uwag podczas kolokwium.

W dwóch kolejnych pracach, autor poddaje analizie immunomodulacyjną rolę kinazy MK2 w funkcji limfocytów CD8 i makrofagów, jako modele wykorzystując nowotwory jelita, trzustki i guzów neuroendokrynych trzustki. Przeprowadzone badania dowiodły, że aktywowane limfocyty T cytotoksyczne pozbawione MK2 charakteryzują się wyższą aktywnością cytotoksyczną. Wykazano, że kinaza MK2 jest działem immunosupresyjnie, a ukierunkowana modyfikacja limfocytów T cytotoksycznych polegająca na pozbawianiu ich MK2 prowadzi do wzmożenia funkcji efektorowych limfocytów T cytotoksycznych oraz aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

Z kolei w guzach neuroendokrynych trzustki, badania autora wskazały, że MK2 wspiera rozwój tych nowotworów ograniczając odpowiedź immunologiczną zależną od makrofagów. Rezultaty tych prac sugerują, że terapia wykorzystująca modulację aktywności MK2 może być użytecznym podejściem w praktyce klinicznej. W tej pracy brakuje mi określenia roli MK2 na fagocytarną funkcję makrofagów.

Ostatnia z przedstawionych do oceny prac ma charakter obliczeniowy i dotyczy roli białka ADGRF5, którego ekspresja jest zaburzona oraz związana z rozwojem nowotworów jelita grubego. Białko to wydaje się może być receptorem użytecznym w terapii celowanej. Analizy *in silico* otwierają drogę do badań eksperymentalnych, które zapewne będą startem na samodzielnej naukowej drodze dr Jacenika.

### **Podsumowanie:**

Osiągnięcie naukowe Pana dr Damiana Jacenika składa się z cyklu 6 prac, spośród których 4 są pracami oryginalnymi, powstałymi przy wiodącym udziale habilitanta. Ich wartość naukową oceniam wysoko, choć prace mają pewne braki, w tym metodyczne niedociągnięcia. Nie wpływają one jednak na ogólną wysoką ocenę osiągnięcia naukowego dr Jacenika. Reasumując, wkład dr Damiana Jacenika w rozwój swojej dyscypliny naukowej może zostać uznany jako znaczący, a zatem jego osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w art. 219 ust.1 i 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm..) do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych oraz przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Przemysław Juszczynski



**INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII**

02-776 Warszawa, ul. Indiry Gandhi 14 • Centrala: tel. 22 34-96-100, sekretariat: tel. 22 34-96-176, fax 22 34-96-178 • [www.ihit.waw.pl](http://www.ihit.waw.pl)