



UNIwersytet
Przyrodniczy
we Wrocławiu

KATEDRA BIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ



Wrocław, dn.29.03.2024r.

Prof. dr hab. Krzysztof Marycz
Katedra Biologii Eksperymentalnej
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Instytut Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN z siedzibą w Warszawie

Recenzja

**osiągnięć naukowych Pani Dr Justyny Janikiewicz, w tym rozprawy habilitacyjnej
pt: "Rola desaturazy stearylo- CoA1w adaptacji i lipotoksyczności komórek β trzustki",
jak również jej aktywności naukowej, przygotowana do celów postępowania
habilitacyjnego uruchomionego w następstwie złożenia wniosku z dnia 15.09.2023.**

W wykonaniu uchwały nr 143/RN/GE/2024 Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, powołującej mnie w charakterze recenzenta w skład komisji habilitacyjnej, w sprawie przeprowadzenia postępowania w przedmiocie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego Pani Justynie Janikiewicz, przekazanej mi do wiadomości pismem nr RN-124/24/2024 asygnowanym przez Panią Profesor dr hab. Agnieszkę Dobrzyń, Dyrektora Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. Zgodnie ze swoją powinnością przedstawiam poniżej recenzję dorobku naukowego oraz osiągnięć naukowych kandydata na doktora habilitowanego.

1. Informacje podstawowe

Pani dr Justyna Janikiewicz uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w College of Medicine and Veterinary Medicine, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edynburg w Wielkiej Brytanii. Tytuł rozprawy doktorskiej: "*Tissue-specific variants of translation elongation factor eEF1A and*



their role in cancer". Promotorem pracy doktorskiej była Prof. Catherine M. Abbott. Obecnie Pani dr Justyna Janikiewicz pracuje na stanowisku adiunkta w Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Matabolicznych w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. W okresie styczeń 2021-styczeń 2022 przebywała na urlopie macierzyńskim. W latach 2011-2016 w ramach stażu podoktorskiego pracowała w Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie.

2. Ocena osiągnięcia naukowego pt; „ Rola desaturazy stearoilo- CoA 1 w adaptacji i lipotoksyczności komórek β trzustki”

Kandydatka swoje osiągnięcie naukowe opisała w ramach cyklu sześciu prac, w skład których wchodzi cztery prace eksperymentalne oraz dwie prace przeglądowe, wszystkie opublikowane w recenzowanych pismach o zasięgu międzynarodowym.

Autorka w swoich osiągnięciach naukowych przedstawia trzy publikacje w których jest pierwszym autorem: 1) „*Inhibition of SCD1 impairs palmitate -derived autophagy at the step of autophagosome – lysosome fusion in pancreatic beta cells*”, 2) “*Stearoilo – CoA desaturases 1 deficiency exacerbates palmitate – induced lipotoxicity by the formation of small lipid droplets in pancreatic beta cells*”, 3) “*Inslet β -cell failure in type 2 diabetes – Within the network of toxic lipids*”. Wspomniane prace posiadają wysoki IF z istotną ilością cytowań. Kolejno, Kandydatka przedstawia prace, w których jest drugim autorem, również o relatywnie wysokim IF. Dane opublikowane w tych publikacjach stanowią istotny przyczynek do zrozumienia roli komórek β trzustki, a w zasadzie ich uszkodzenia i powiazania z lipotoksycznością. Na uwagę zasługuje przede wszystkim praca nr 5 z wysoką liczbą cytowań oraz wysokim indeksem oddziaływania.

W rozdziale 4.3.1.1. pt:” Cukrzyca typu 2 i komórki β ” Autorka wprowadza czytelnika w problematykę związaną z cukrzycą typu 2, uszkodzeniem komórek β trzustki, otyłości oraz omawia stan fizjologiczny określany jako stan przedcukrzycowy występujący wśród pacjentów, u których z powodu wysokiej insulinooporności i nieprawidłowej funkcji trzustki dochodzi do rozwoju cukrzycy typu 2.

W rozdziale 4.3.1.2. pt: ”Rola desaturazy stearoilo – CoA 1 w funkcjonowaniu komórek β ”, Autorka wyjaśnia szczegółowo rolę i fizjologiczne znaczenie desaturazy. Autorka kończy ten rozdział wnioskiem, iż „zwiększona aktywność enzymatyczna SCD 1 wydaje się być kluczowa w przywracaniu prawidłowego działania komórek β trzustki, oraz ich roli ochronnej przed rozwojem lipotoksyczności”.

W rozdziale 4.3.2. Autorka szczegółowo omawia osiągnięcie naukowe, w którym głównym celem zainteresowań, po uzyskaniu stopnia doktora, było wyjaśnienie sieci funkcjonalnych powiazowań i molekularnych mechanizmów związanych z zależną od SCD1, regulacją funkcjonowania komórek β w stanie fizjologicznym oraz cukrzycy typu 2, powiazanej z otyłością, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska lipotoksyczności. Na uwagę zasługuje fakt, iż Kandydatka realizowała swoje badania w ramach grantu TEAM finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej, w którym była zatrudniona jako



PostDoc. Badania te były także finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach projektu Opus oraz projektu Sonata, którego jest kierownikiem.

W odniesieniu do pierwszej publikacji stanowiącej osiągnięcie naukowe, Autorka po raz pierwszy zaproponowała, że zahamowanie fuzji autofagosomów z lizosomami determinuje zupełnie nowy, dotąd nieopisany mechanizm działania SCD1, który polega przede wszystkim na zmianie składu kwasów tłuszczowych oraz stopnia ich nienasylenia w głównych frakcjach fosfolipidów, wyizolowanych z membran komórkowych. Ponadto, Autorka zaproponowała mechanizm molekularny, w którym obniżona aktywność enzymatyczna SCD1, poprzez zmianę kompozycji błonowych fosfolipidów prowadzi do upośledzonej autofagii, dysfunkcji komórek β oraz lipoapoptozy. Wyniki opisane w ramach tej publikacji wykazały zaangażowanie zmniejszonej aktywności enzymatycznej SCD1 w zahamowaniu procesu autofagii, jednocześnie wzrost apoptozy komórek β , który korelował z obniżoną akumulacją triacydogliceroli i estrów w obecności C16:0. To odkrycie pozwoliło Autorce na postawienie hipotezy, że SCD1 uczestniczy w przywracaniu wewnątrzkomórkowej homeostazy lipidów komórek β wysp Langerhansa trzustki poprzez regulację ich magazynowania w kroplach lipidowych.

W ramach publikacji nr 2, Autorka swoje zainteresowania skierowała w stronę wyjaśnienia roli białka SCD1 w procesach biogenezy stabilizacji architektury i lokalnego metabolizmu kropli lipidowych indukowanych kwasami tłuszczowymi. W tym celu wykorzystwała szeroki wachlarz metod badawczych z uwzględnieniem lipidomiki bioobrazowania oraz metod chemicznych. Autorka w publikacji tej wykazała, że krople tłuszczowe ulegają dynamicznemu przearanżowaniu i skład kwasów tłuszczowych powierzchniowej fosfatydylocholiny determinuje rekrutację konkretnych białek związanych z metabolizmem lipidów, co finalnie determinuje rozmiar kropli oraz ich strukturę biochemiczną. Autorka wykazała także, że w wyniku nadekspresji komórek INS-1E plazmidem niosącym ludzkie SCD1 (hSCD1), odwrócony został negatywny efekt deficytu SCD1 na liczbę i architekturę kropli lipidowych, co wiązało się również z ochroną komórek β trzustki przed apoptozą. Dodatkowo, Autorka wykazała kluczową rolę SCD1 w regulacji modelowania składu oraz recyrkulacji fosfatydylocholiny w wyspach poddanych stresowi lipidowemu, co było komplementarne do wyżej opisanych spostrzeżeń. W ramach tej pracy, Autorka potwierdziła hipotezę, że wyciszenie aktywności SCD1 prowadzi do zaburzeń w biogenezie kropli lipidowych oraz wewnątrzkomórkowej regulacji ich metabolizmu, przyczyniając się do zwiększonej wrażliwości wysp na lipotoksyczność. W mojej ocenie, odkrycie to jest znaczące oraz po raz pierwszy stanowi określenie celu terapeutycznego w leczeniu cukrzycy typu 2 związanego ze stłuszczeniem wątroby, co może w przyszłości przyczynić się do rozwoju nowej generacji leków oddziaływujących na genenezę kropli tłuszczowych w przebiegu stłuszczenia wątroby u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub syndromem metabolicznym.

W ramach publikacji nr 3 Autorka wykazała, że spadek ufosforylowanego Akt oraz FoxO1 był skorelowany z jego zwiększoną translokacją do jądra komórkowego i podwyższoną aktywnością transkrypcyjną. Uzyskane wyniki potwierdzono w modelach *in vitro*, z zastosowaniem komórek INS-1E inkubowanych z C18:1, a translokacja FoxO1 była niezależna od kluczowego receptora kwasów tłuszczowych GPR-40. Autorka wykazała, że C18:1 zwiększa współdziałanie FoXO1 z aktywną β -kateniną, oddalając tym samym pulę aktywnej β -kateniny do interakcji z czynnikiem transkrypcyjnym TCF7 L2. Autorka po raz pierwszy wykazała funkcjonalną zależność pomiędzy produktem aktywności



UNIwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

KATEDRA BIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ

enzymatycznej SCD1, a mechanizmem adaptacji komórek β trzustki w cukrzycy typu 2 skorelowanej z otyłością. Ostatecznie, przeprowadzone badanie pozwoliło Autorce na zaproponowanie hipotezy, iż wspomniany wyżej mechanizm molekularny może stanowić efektywną ochronę komórek β trzustki przed stresem metabolicznym. Wnioski końcowe tej publikacji dały Autorce podstawę do postawienia kolejnej hipotezy, że SCD1 jak i produkty jego aktywności enzymatycznej, mogą działać w sposób niekonwencjonalny, a zatem nie tylko w ochronie przed lipotoksycznością pośrednicząc w procesie adaptacji komórek β trzustki.

W kolejnej publikacji nr 4, przeprowadzone przez autorkę badania wykazały, że na poziomie morfogenezy trzustki deficyt SCD1 prowadzi do powstania zwiększonej ilości komórek α wydzielających glukagon, natomiast w wyspach trzustkowych osobników dorosłych z trwale wyciszonym SCD1 zidentyfikowano obniżony poziom ekspresji genów związanych z utrzymaniem tożsamości komórkowej dla dojrzałych komórek β lub regulujących bezpośrednio ekspresję genu insuliny.

Aby uzupełnić i usystematyzować otrzymane przez Autorkę wyniki, autorka w publikacji nr 5 pt: „*Islet β – cell failure in type 2 diabetes-Within the network of toxic lipids*” opisała rolę i znaczenie SCD1 w rozwoju procesu autofagii i roli autofagii i lipoapoptozy w przebiegu dysfunkcji komórek β trzustki w rozwoju cukrzycy typu 2, skorelowanej z otyłością. Autorka szczegółowo omawia w pracy rolę i znaczenie pochodnych kwasów tłuszczowych, w tym diacylogliceroli, ceramidów oraz reaktywnych form tlenu w utrzymaniu homeostazy metabolizmu wysp Langerhansa. Przedstawiona do oceny praca nr 5 jest cennym kompendium wiedzy dotyczącej aktualnego stanu wiedzy w zakresie korelacji autofagii i lipoapoptozy w przebiegu dysfunkcji komórek β trzustki.

W ramach publikacji nr 6, zamykającej osiągnięcia naukowe, Kandydatka przedstawiła komórki β jako kompetentne mini organy, których liczba i przeżywalność ulega znacznemu spadkowi, poprzedzając proces obwodowej insulinooporności, co stanowi kamień milowy w rozwoju cukrzycy typu 2. Autorka nadmienia, że o ile cukrzyca typu 2 jest jednostką chorobową, która jest farmakologicznie „zarządzana” dosyć dobrze, to wciąż brakuje narzędzi inżynierii tkankowej, które pozwalałyby na jej regenerację, bądź stworzenie genowe. Autorka w ramach tej publikacji omówiła zarówno leczenie farmakologiczne, chirurgiczne, ale tak jak wcześniej wspomniałem, również leczenie z wykorzystaniem komórek macierzystych, czy też biodruk 3D. Na uwagę zasługuje fakt, iż Kandydatka pisząc tę pracę, była współpracowała przy projekcie bionicznej trzustki (STRATEGMED), której koncept z powodzeniem wprowadzany jest do użytku klinicznego.

W rozdziale 4.3.3. Autorka w sposób zwięzły podsumowała swoje osiągnięcia naukowe, podkreślając, iż odkryte przez nią mechanizmy stanowią istotne narzędzie diagnostyczne, ale również mogą być przyczynkiem do rozwoju nowych terapii przeciwcukrzycowych. Autorka stwierdza, iż podjęcie badań klinicznych w zakresie zastosowania inhibitorów SCD1 w farmakologicznym leczeniu skutków syndromu metabolicznego, bądź jako część leczenia prewencyjnego u pacjentów z tzw. stanem przedcukrzycowym jest w pełni uzasadniona.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

UNIwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
KATEDRA BIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ
ul. C. K. Norwida 27b, 50-375 Wrocław
tel. 071 3205201 • e-mail: krzysztof.marycz@upwr.edu.pl • www.upwr.edu.pl



3. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Kandydatka od roku 2003 brała udział w trzech stażach. Pierwszy odbyła w roku 2003, w Laboratorium Doświadczalnej Terapii Nowotworów w Zakładzie Onkologii Doświadczalnej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszwelda PAN we Wrocławiu, gdzie szkoliła się w ocenie cytotoksyczności wybranych molekuł chemicznych na komórkowych liniach raka piersi i płuc oraz w zakresie roli suplementacji magnezu na wzrost i proliferację komórek nowotworowych. Następnie, w roku 2005 Kandydatka odbyła staż w Zakładzie Mikrobiologii na Uniwersytecie w Idaho w Stanach Zjednoczonych, gdzie brała udział w projekcie pt; *"Involvement of Aspergillus nidulans dopA and bam3 genes in the molecular mechanism of cellular polarity – aspects for aspergillosis and immunodeficient patients"*. Podczas 4- miesięcznego stażu Kandydatka zapoznała się z analizami sekwencjonowanego DNA, dopracowywała protokoły klonowania, izolacji plazmidów, a także prezentowała wyniki na spotkaniach laboratoryjnych. W latach 2006-2010 Kandydatka odbyła staż w Centre for Genomic and Experimental Medicine w Uniwersytecie w Edynburgu w Wielkiej Brytanii. W ramach tego stażu oceniała proliferację komórek nowotworowych, stopień ich złośliwości, wzrost niezależny od podłoża, formowanie się klonów, jak również przeprowadzała ocenę immunohistochemiczną. Ostatecznie w roku 2007 brała udział w szkoleniu pt; *"24- th European Association Study for the study of Diabetes Scientists Training Course"*, które miało na celu udoskonalanie technik izolacji i badań wysp trzustkowych.

Podsumowując te osiągnięcia uważam, że Kandydatka odbyła szkolenia, które wykorzystwała w dalszej swojej pracy naukowej. W mojej ocenie były to wystarczająco długie staże, chociaż można byłoby twierdzić, iż dłuższe staże w szczególności zagraniczne staże pooktorskie, mają stosunkowo duży wpływ na kształtowanie sylwetki naukowej kandydatów.

4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę i sztukę.

Autorka podaje, iż była opiekunem dwóch prac magisterskich, ze względu na fakt, iż Instytut Biologii Doświadczalnej, w którym podjęła pracę nie prowadzi zajęć dydaktycznych. Uważam, że aktywność Kandydatki w ramach tego osiągnięcia, wypełnia znamiona osiągnięcia dydaktycznego. W ramach osiągnięć organizacyjnych, Kandydatka była współorganizatorką pięciu konferencji naukowych, z wiodącą jej rolą. W ramach osiągnięć popularyzacyjno - naukowych Kandydatka kilkakrotnie uczestniczyła w spotkaniach i prezentacjach, które związane były z tematyką prowadzonych przez nią badań.



5. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6 wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

W ramach tego punktu Kandydatka wymieniła otrzymanie prestiżowego stypendium naukowego na czas trwania studiów doktoranckich, oraz dwa granty wyjazdowe Nencki Institute Travel Grant w latach 2016 i 2012. Była również nagradzana przez Radę Naukową Instytutu Nenckiego w latach 2016 i 2017 dla Wybitnych Młodych Naukowców.

Osiągnięcia te zasługują na podkreślenie oraz na docenienie aktywności pozanaukowej kandydatki.

6. Ocena dorobku naukowego

Zainteresowania naukowe Pani dr Justyny Janikiewicz skoncentrowane są na cukrzycy typu 2, a w szczególności na roli i znaczeniu wysp trzustkowych, lipotoksyczności, insulinooporności oraz stanami przedcukrzycowymi w rozwoju cukrzycy. Pani dr Justyna Janikiewicz jest autorką czterdziestu pięciu publikacji, o wysokim łącznym IF wynoszącym ok 100 i ze znaczną ilością cytowań, z czego większość ukazała się po uzyskaniu stopnia doktora. Wszystkie prace Autorka opublikowała w czasopiśmie międzynarodowych, anglojęzycznych o dużym znaczeniu dla badań związanych z endokrynologią.

Pani dr Justyna Janikiewicz brała aktywny udział w komitetach organizacyjnych i naukowych, w konferencjach zarówno krajowych jak i zagranicznych, gdzie pełniła funkcję administracyjną lub była moderatorką sesji. Była głównym wykonawcą w sześciu projektach finansowanych ze środków krajowych Narodowego Centrum Nauki w ramach projektów Opus oraz Sonata, jak również w grantie Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz w projekcie zewnętrznym kierowanym przez Prof. Catherine M. Abbott. Obecnie jest kierownikiem jednego grantu w ramach Narodowego Centrum Nauki (Sonata 2016-2023) oraz głównym wykonawcą projektu finansowanego przez Ministra Edukacji i Nauki oraz Nauka dla Społeczeństwa. Pani dr Justyna Janikiewicz jest również aktywnie działającym członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Podsumowując, aktywność naukowa Pani dr Justyny Janikiewicz jest znacząca. Zarówno ilość publikacji jak i ich IF, a także udział w realizacji projektów badawczych, kierowanie projektami badawczymi, zaangażowanie na arenie międzynarodowej, świadczą o tym, że Pani dr Justyna Janikiewicz jest bardzo aktywnym naukowcem w zakresie szeroko rozumianej endokrynologii.



7. Wnioski końcowe

Dorobek naukowy Pani dr Justyny Janikiewicz tj. liczba publikacji, jakość czasopism, w których publikowała swoje dane naukowe, umiejętność zdobywania środków zewnętrznych na własne badania naukowe, ale również prowadzenie międzynarodowej współpracy z ośrodkami zewnętrznymi wskazują na dojrzałość naukową Pani dr Justyny Janikiewicz oraz jej gotowość do samodzielnego prowadzenia nauki.

Mając na uwadze powyższe tj. dorobek naukowy, osiągnięcia naukowe, a także osiągnięcia pozanaukowe, które oceniałem w postępowaniu habilitacyjnym uważam, że Pani dr Justyna Janikiewicz spełnia wszystkie warunki określone w ustawie (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r.) i wnioskuję o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego zgodnie z trybem przewidzianym w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3)

Podpisane elektronicznie przez Krzysztof Mariusz
Marycz (Certyfikat kwalifikowany) w dniu
2024-03-29.