



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Prof. dr hab. Wojciech Baran
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław
Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42
e-mail: wojciech.baran@umed.wroc.pl <http://www.derm.umed.wroc.pl>

Wrocław, 07-04-2021 r.

**Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Gojenie zmian nadżerkowych i owrzodzeń
związanych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka: Od zrozumienia
patogenezy do leczenia” oraz ocena aktywności naukowej
dr n. biol. Joanny Jacków przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauk
Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z Uchwałą
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
nr 409/2020**

Dane ogólne Kandydatki

Dr n. biol. Joanna Jacków jest absolwentem Wydziału Biologii Albert-Ludwigs-University we Freiburgu w Niemczech. Stopień doktora nauk biologicznych uzyskała 2013 roku także na Uniwersytecie we Freiburgu. Później swoją drogę zawodową związała z Instytutem Imagine w Paryżu gdzie pracowała w laboratorium genetycznym do 2016 roku. W latach 2016-2020 była związana z Katedrą Dermatologii Uniwersytetu Columbia w Nowym Yorku. Od lipca 2020 roku pracuje jako adiunkt profesor w Katedrze i Klinice Dermatologii King's College w Londynie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe Kandydatka zgłosiła cykl 4 prac pt. „Gojenie zmian nadżerkowych i owrzodzeń związanych z pęcherzowym oddzielaniem się naskórka: Od zrozumienia patogenezы do leczenia” .:

1. Jacków J., Schlosser A., Sormunen R., Nystrom A., Sitaru C., Tasanen K., Bruckner-Tuderman L. and Franzke C.W. Generation of a functional non-shedding collagen XVII mouse model: Relevance of collagen XVII shedding in wound healing. J Invest Dermatol. 2016; 136, 516-525.
2. Jacków J., Loffek S., Nystrom A., Tasanen K., Bruckner-Tuderman L. and Franzke C.W. Collagen XVII shedding suppresses re-epithelialization by directing keratinocyte migration and dampening mTOR Signaling. J Invest Dermatol. 2016; 136, 1031-1041.
3. Jacków J., Titeux M., Portier S., S. Charbonnier, C. Ganier, Gaucher S., Hovnanian A. Gene- corrected fibroblast therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa using a SIN COL7A1 retroviral vector. J Invest Dermatol. 2016; 136, 1346-1354.
4. Jacków J., Guo Z., Hansen C., Abaci H.E., Doucet Y., Shin J., Ryota H., Delorenzo D., Yudai K., Shinkuma S., Salas-Alanis J.C. and Christiano A. "CRISPR/Cas9-based targeted genome editing for correction of recessive dystrophic epidermolysis bullos using iPS cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019; 116, 26846-26852.

W cyklu prac Kandydatka kontynuuje i rozwija swój główny temat badawczy, którego pierwszy etap zamknęła w swojej pracy doktorskiej pt., „Fizjologiczna rola „zrzucania” kolagenu XVII” . W tym celu stworzyła mysz model typu knock-in w celu zbadania regeneracji tkanek i gojenia się ran w przebiegu wrodzonego

pęcherzowego oddzielania się naskórka. Wrodzone pęcherzowe oddzielanie się naskórka (HEB) to wrodzona choroba naskórka charakteryzująca się powstawaniem pęcherzy spontanicznie lub w odpowiedzi na uszkodzenia mechaniczne. Choroba ta może powodować nadżerki i owrzodzenia na skórze i błonach śluzowych u człowieka. Wyróżnia się cztery główne typy HEB w zależności od poziomu tworzenia się pęcherzy w skórze: prostą (simplex - EBS), łączącą (junctional - JEB), dystroficzną (dystrophic - DEB) i zespół Kindlera (KS). Obecnie opisano ponad 20 genów, w których wykazano mutacje w różnych formach HEB. Lokalizacja topograficzna zmutowanych genów w naskórku w strefie błony podstawnej, rodzaje i kombinacje mutacji, a także ich konsekwencje na poziomie białka RNA łącznie wpływają na fenotypową zmienność w różnych formach HEB. W dwóch pierwszych publikacjach ze swojego cyklu prac Kandydatka skupia się na roli kolagenu XVII w procesie gojenia ran. Do najważniejszych wyników tej części można zaliczyć:

1. Ekspresja i zrzućanie kolagenu XVII spełniają określone funkcje podczas ponownego nabłonkowania rany. Zamykanie ran u myszy Col17a1^{ΔNS/ΔNS} jest znacznie przyspieszone w porównaniu z młodymi miotami typu dzikiego jedynie we wczesnej fazie. Zaobserwowano regulacyjną rolę proteolizy powierzchni komórek kolagenu XVII podczas gojenia się ran skóry, kiedy kolagen XVII jest mobilizowany w odpowiedzi na czynniki wzrostu lub cytokiny. Pomyślnie wygenerowany funkcjonalny „niezrzućający” mysi model kolagenu XVII stanowi dobre narzędzie do badania patofizjologicznego znaczenia „zrzućania” ektodomen podczas regeneracji ran i inwazji raka.

2. Myszy knock-in wykazały przyspieszoną migrację z podwyższoną ekspresją integryny α6β4 na czołowych frontach. Mechanizmy wewnętrzne leżące u podstaw tego zjawiska obejmowały zaburzoną polaryzację od przodu do tyłu oraz zwiększoną

prolifrację i prędkość aktywowanych keratynocytów z rany. Wskazuje to, że miejscowe zmniejszenie „zrzucania” kolagenu XVII, na przykład poprzez selektywne hamowanie sheddaz kolagenu XVII, ADAM9 lub ADAM10, może mieć korzystne skutki i ułatwić i przyspieszyć gojenie się przewlekłych ran u pacjentów z RDEB. Ekspresja i „zrzucanie” kolagenu XVII są silnie zwiększone u pacjentów z rakiem naskórka, dlatego lokalne hamowanie „zrzucania” kolagenu XVII mogłoby stanowić sposób zapobiegania progresji rozwoju raka skóry.

W dwóch kolejnych artykułach Kandydatka opisuje wyniki eksperymentów związanych z metodami terapii niegojących się ran u pacjentów z dystroficzną postacią HEB. Do najważniejszych wyników tej części można zaliczyć:

1. Badania potwierdziły, że wstrzyknięcie miejscowe genetycznie skorygowanych fibroblastów ma potencjał terapeutyczny do poprawy zmian chorobowych HEBD w skórze i jest ważnym krokiem w kierunku wdrożenia klinicznego tej metody.
2. Fibroblasty z korekcją genu wytwarzają duże ilości funkcjonalnego białka C7. Może być to korzystne, gdy terapia będzie wdrożona do codziennej praktyki klinicznej, umożliwiając tym samym zmniejszenie częstości wstrzyknięć i/lub liczby komórek wstrzykiwanych.
3. Potwierdzono wykonalność korekcji genów za pośrednictwem CRISPR/Cas9 w celu opracowania autologicznych terapii komórkowych dla HEBD w postaci przeszczepów skóry w celu wymiany skóry lub miejscowego leczenia ran nie gojących się.
4. Wykazano, że w pełni autologiczne odpowiedniki skóry wykonane z keratynocytów i fibroblastów z korekcją genów, w odróżnieniu od indukowalnych pluripotencjalnych

komórek macierzystych, minimalizują ryzyko odrzucenia immunologicznego, przyczyniając się w ten sposób do utrzymania funkcjonalnej macierzy zewnątrzkomórkowej i zapewniając długotrwałe przeżycie tej struktury.

Podsumowując cykl prac, należy podkreślić że uzyskane wyniki są oryginalne, nowatorskie i posiadają nie tylko duże znaczenie poznawcze, ale także przybliżają opracowanie skutecznych metod leczenia tej ciężkiej dermatozy jaką jest wrodzone pęcherzowe oddzielanie się naskórka.

Ocena aktywności naukowej i dydaktycznej.

Dr n. biol. Joanna Jacków jest ponadto współautorem 8 pełnych prac oryginalnych (w 4 z nich jest pierwszym autorem) i 2 prac poglądowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Współczynnik IF po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 54,479, a sumaryczny 74,203. Indeks Hirscha = 9, liczba cytowań to 188.

Dorobek naukowy Kandydatki jest wyraźnie ukierunkowany i spójny. Dotyczy on głównie badań nad mechanizmami regeneracji skóry, tworzenia w pełni autologicznych odpowiedników skóry i terapii genowej.

Kandydatka jest obecnie kierownikiem grantu badawczego "Development of drug testing platform for recessive dystrophic epidermolysis bullosa squamous cell carcinoma using induced pluripotent cancer cells" z Epidermolysis Bullosa Research Partnership i Epidermolysis Bullosa Medical Research Foundation w Nowym Jorku.

W latach 2017-2019 realizowała jako kierownik grant badawczy : "Generation of gene corrected iPSC" w Columbia University Medical Center.

Otrzymała liczne nagrody, m.in. stypendium redaktora sekcji prestiżowego czasopisma JID za artykuł „Lineage tracing mediated by Cre-Recombinase

activity" by Vorhangen S., Jackow J., Mohar S.G., Tanghe G., Tanrikulu L., Skazik-Vogt C., Tellkamp F. (2015) J Invest Dermatol. 2015 Jan; 135 (1): e28.

Kandydatka wygłosiła kilkanaście wykładów na zaproszenie znanych ośrodków akademickich na całym Świecie m.in. w Japonii, USA i Europie.

Kandydatka jest recenzentem czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Jest także osobą bardzo zaangażowaną w działania dydaktyczne m.in. prowadzi szkolenia personelu technicznego do pracy w laboratorium, szkoli też studentów, doktorantów i post doktorantów.

Kandydatka bez wątpienia wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jeden instytucji badawczej, o czym świadczy długa lista ośrodków z którymi współpracuje.

Podsumowanie

W posumowaniu, po analizie przedstawionych dokumentów należy stwierdzić, że „osiągnięcie naukowe” oraz inne dokonania, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora nauk biologicznych, wykazują znaczny wkład Kandydatki w rozwój nauk medycznych, a Jej aktywność naukowa jest istotna. Uważam że spełnia wszystkie wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego wg. ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) opisane w art. 219 ust.1.

Prof. dr hab. Wojciech Baran

Prof. dr hab. Wojciech Baran
specjalista dermatologii i onkologii
8560676