



UNIwersytet  
Warszawski

Wydział Biologii  
Instytut Genetyki i Biotechnologii  
prof. dr hab. Katarzyna Tońska



Warszawa, 15.02.2024

**Recenzja wniosku habilitacyjnego dr Lidii Gaffke zatytułowanego „Choroby jednogenowe – to bardziej skomplikowane. Wykorzystanie transkryptomiki i stymulacja procesu autofagii dla zrozumienia mechanizmu i potencjalnej terapii mukopolisacharydoz”.**

Pani doktor Lidia Gaffke jest absolwentką Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego gdzie uzyskała tytuły licencjata i magistra (w latach odpowiednio 2012 i 2014), a następnie w roku 2021, także na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego uzyskała stopień Doktora Nauk Ścisłych i Przyrodniczych w dyscyplinie Nauki biologiczne. Obecnie, w postępowaniu prowadzonym przez Radę Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego przedstawiła wniosek habilitacyjny. Po analizie udostępnionej dokumentacji uważam złożony wniosek za kompletny.

**Ocena osiągnięcia naukowego**

Jako osiągnięcie naukowe dr Lidia Gaffke przedstawiła cykl ośmiu artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i sumarycznym IF=41.772 (od 3.322 do 7.666, MEiN 70 w przypadku jednej pracy, 100-140 w przypadku pozostałych). Siedem z nich stanowią prace oryginalne, jedna ma charakter przeglądowy. W sześciu udział Habilitantki można uznać za wiodący, gdyż jest pierwszą lub ostatnią w tym w czterech przypadkach korespondującą autorką. Udział ten potwierdzają załączone oświadczenia. Warto zwrócić uwagę, że prace ukazały się w krótkim czasie, bo w latach 2021-2023, w tym czasie Habilitantce udało się znacząco powiększyć swój dorobek naukowy. Publikacje są spójne tematycznie. Najluźniejszy jest związek pracy przeglądowej Cyskeet *al.* (2023) Cell Mol Neurobiol. opisującej zaburzenia cytoszkieletu tubulinowego w chorobach neurodegeneracyjnych. W kontekście wysokiego poziomu naukowego pozostałych prac o charakterze oryginalnym, jakość osiągnięcia habilitacyjnego nie zmniejszyłaby się znacząco gdyby praca przeglądowa nie weszła w jego skład. Z drugiej strony,

obecność tej pracy pokazuje szerszy kontekst zaburzeń strukturalnych, które kandydatka obserwuje w swoich badaniach.

Osiągnięcie naukowe dr Gaffke koncentruje się wokół mukopolisacharydoz – rzadkich (jak większość chorób monogenowych) chorób o charakterze dziedzicznym związanych z gromadzeniem się glikozoaminoglikanów(GAG) w lizosomach. Celem badań Habilitantki jest wypełnienie luki w wiedzy o patomechanizmie tej grupy chorób. Wyjaśnienie co dzieje się, na poziomie komórkowym, jaki wpływ na strukturę komórki i wybrane (niebezpodstawnie) procesy w niej przebiegające ma akumulacja GAG, a także w jaki sposób można modulować procesy komórkowe, aby zmniejszyć ilość GAG.

Punktem wyjścia była analiza danych z badania transkryptomicznego przeprowadzonego jeszcze podczas przygotowywania doktoratu przez dr Lidię Gaffke. Badania te (Pierzynowska *et al.* (2023) *Metab Brain Dis.*, Cyske *et al.* (2022) *Genes* (Basel), Gaffke *et al.* (2021) *Int J Mol Sci.*) sugerują rozregulowanie wielu procesów komórkowych, którym następnie Habilitantka przygląda się w sposób bardziej szczegółowy poprzez analizy mikroskopowe. Przeprowadzona zostaje analiza produktów białkowych genów, których zmienioną regulację zaobserwowano a także zbadany związek pomiędzy akumulacją GAG a obserwowanymi zmianami. W kolejnych pracach Habilitantka analizuje transport pęcherzykowy (Gaffke *et al.* (2023) *Biochem Biophys Res Commun.*) oraz budowę cytoszkieletu (Gaffke *et al.* (2023) *Treatment. Cells.*) Temu ostatniemu zagadnieniu poświęcona jest także praca przeglądowa Cyske *et al.* (2023) *Celi Mol Neurobiol.* Dwie ostatnie prace stanowią propozycję podejść terapeutycznych poprzez stymulację autofagii.

Za najważniejsze osiągnięcia Habilitantki uważam:

- Przybliżenie mechanizmu patogenezy mukopolisacharydoz poprzez wskazanie procesów metabolicznych, komórkowych oraz struktur komórkowych w tym cytoszkieletu zmienionych w modelu komórkowym tych chorób
- Wskazanie autofagii jako procesu, którego indukcja może stanowić kierunek terapeutyczny w przypadku mukopolisacharydoz

Wszystkie te badania prowadzone są na kolekcji linii fibroblastów wyprowadzonych od pacjentów z jedenastoma (z czternastu, wciąż opisywane są kolejne) typami mukopolisacharydoz i bardzo wysoko oceniam nie tylko ich przeprowadzenie, ale także zaplanowanie, wyjście od ogółu (np. obserwację różnic transkryptomicznych w obrębie genów związanych z organizacją organelli komórkowych) do szczegółu (ocena mikroskopowa zmian strukturalnych w obrębie organelli). Za bardzo cenną uważam staranną analizę transkryptomiczną. Dane transkryptomiczne mają to do

siebie, że jest ich niezmiernie dużo i często ciężko jest nie tylko wyodrębnić z nich wartościowe wyniki, ale także zaprezentować je w sposób klarowny, a to się w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe znakomicie udało. Przedstawiony cykl prac wskazuje na umiejętność zaplanowania i prowadzenia badań, a także wyznaczania ich dalszych kierunków i świadczy o dojrzałości Habilitantki. Uważam, że osiągnięcie spełnia ustawowe kryteria stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego.

### **Ocena pozostałych osiągnięć naukowych**

Habilitantka nie tylko prowadziła (i prowadzi) badania zakończone wartościowymi publikacjami, była także wykonawcą, w tym głównym wykonawcą w licznych projektach finansowanych ze środków zewnętrznych i kierowniczką projektu „Preludium”. Była także beneficjentką licznych projektów wewnętrznych, brała czynny udział w konferencjach gdzie prezentowała wyniki zarówno w formie plakatów jak i doniesień ustnych. Warto podkreślić aplikacyjny efekt części badań związanej z wykorzystaniem gynsteiny jako leku w chorobie Alzheimerera, które zakończyły się przyznaniem patentu.

Oprócz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do wszczęcia postępowania habilitacyjnego dr Lidia Gaffke może się pochwalić znacznym dorobkiem naukowym. Na dorobek ten składają się zarówno prace opublikowane przed jak i w relatywnie krótkim czasie po uzyskaniu stopnia doktora. Poruszała się ona w dość szerokiej tematyce z jednej strony obejmującej zagadnienia wokół replikacji DNA u *Escherichiacoli*, znaczenia autofagii jako możliwej strategii leczenia w chorobach związanych z akumulacją białek czy tematyki związanej z antybiotykoopornością. W jej dorobku znajduje się też cykl prac wynikających ze współpracy ze środowiskiem lekarskim – są to prezentacje przypadków lub grup pacjentów z chorobami dziedzicznymi. Tak szeroka tematyka zaowocowała znajomością bardzo wielu technik laboratoryjnych, Habilitantka potrafi pracować zarówno z organizmami prokariotycznymi jak i eukariotycznymi, w wachlarzu tych technik znajdują się metody biologii molekularnej i komórkowej, w tym techniki wysokoprzepustowe wraz z umiejętnością analizy danych tego typu. Wydaje się, że niezależnie od tego w jakim laboratorium by się znalazła, stałaby się bardzo wartościowym członkiem zespołu, a gdyby jej jakiejś umiejętności zabrakło to szybko by to nadrobiła.

W pracach stanowiących pozostały dorobek dr Gaffke zwykle jej nazwisko znajduje się gdzieś na środkowej pozycji, ale także są tu prace pierwszoautorskie. Widać, że jest nastawiona na

współpracę i potrafi odnaleźć się w różnych środowiskach jak i w różnej tematyce, nie obawia się zmian tematyki, co oceniam bardzo pozytywnie.

Badania prowadzone przez Habilitantkę na różnych etapach kariery naukowej spotkały się z bardzo pozytywnym odbiorem, były doceniane i nagradzane przez różnorodne gremia. Uważam, że pozostałe osiągnięcia naukowe stanowią oryginalne rozwiązanie nie jednego lecz kilku problemów naukowych i wnoszą znaczny wkład w rozwój nauk biologicznych, a co za tym idzie spełniają kolejną przesłankę do nadania stopnia doktora habilitowanego.

### **Opinia o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną przez Habilitantkę w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej w szczególności zagranicznej**

dr Lidia Gaffke jest związana z Uniwersytetem Gdańskim, na którym zdobywała kolejne tytuły zawodowe i stopnie naukowe. Mimo tego, może ona wykazać się aktywnością naukową w większej liczbie instytucji. Habilitantka w roku 2019 odbyła krótkoterminowy staż w Uniwersytecie Zachodniej Wirginii w Morgantown w Stanach Zjednoczonych w grupie prof. Gregory'ego Konata finansowany z programu NAWA. Zgodnie z deklaracją Habilitantki staż ten umożliwił jej badania rozwoju objawów nasilających odpowiedź mózgową w przypadku infekcji wirusowych w niedostępnym jej w innym przypadku układzie badawczym. Z pewnością wpłynęło to na rozwój jej warsztatu naukowego. Wyniki wprawdzie nie zostały jeszcze opublikowane, więc niedostępne są namacalne dowody tego rozwoju, jednak zgodnie z deklaracją, publikacja jest w przygotowaniu. W latach 2018 i 2019 dr Gaffke odbyła także dwa dwutygodniowe wyjazdy badawcze do Instytutu Biologii Komórki, Ukraińskiej Akademii Nauk we Lwie w Ukrainie (także w ramach NAWA). Ta druga współpraca zaowocowała uzyskaniem wspólnego projektu oraz publikacją, być może także wpłynęła na zainteresowanie Habilitantki procesem autofagii.

W wykazie staży i wyjazdów naukowych w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych wymieniony jest także kurs pracy z indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi odbyty w roku 2019 na Uniwersytecie Jagiellońskim, nieomówiony w autoreferacie. Kurs ten umożliwił zapoznanie się z kolejną ważną techniką pracy z komórkami.

Ustawa nie precyzuje na jakim etapie rozwoju naukowego taka działalność powinna się odbyć zatem fakt, że oba staże dr Lidia Gaffke odbyła przed uzyskaniem stopnia doktora nie wpływa w negatywny sposób na ocenę tego aspektu. Faktycznie aktywność naukowa w więcej niż jednej jednostce jest najsłabszym punktem w karierze naukowej Habilitantki, uważam jednak, że jest wystarczająca by spełnić ustawowy wymóg.

W tym miejscu kończą się kryteria, które podlegają ocenie podczas postępowania habilitacyjnego warto jednak wspomnieć o kilku innych osiągnięciach Habilitantki, szczególnie, że dopełniają one jej sylwetkę naukową.

dr Lidia Gaffke jest aktywną nauczycielką akademicką, prowadzi zajęcia na wielu przedmiotach, seminaria, opiekuje się studentami przygotowującymi prace dyplomowe i recenzuje takie prace, opiekuje się studenckim kołem naukowym. Ma także udział w kształceniu doktorantów. Z pewnością ta działalność jest ważnym aspektem jej pracy. Nie widać jednak, żeby niemały czas z pewnością poświęcony na dydaktykę wpływał negatywnie na jej pracę naukową.

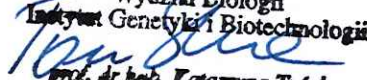
Jest także aktywną popularyzatorką nauki – dzielenie się własną pasją postrzegam jako jeden z ważniejszych aspektów pracy w nauce.

Bardzo pozytywnie postrzegam także współpracę z organizacjami pacjentskimi: Fundacją Sanfilippo, Stowarzyszeniem Chorych na mukopolisacharydozy i choroby rzadkie i Stowarzyszeniem NBIA Polska. Współpraca taka przynosi obustronne korzyści – pacjenci i ich rodziny mają szansę zapoznać się i skorzystać z najnowszych osiągnięć naukowych, mieć poczucie, że nie są sami ze swoją chorobą, naukowcom zaś daje ona inne spojrzenie na obiekt swoich badań, czyli samą chorobę.

### **Wniosek końcowy**

Uważam, że przedstawiony do oceny wniosek dr Lidii Gaffke zatytułowany „Choroby jednogenowe – to bardziej skomplikowane. Wykorzystanie transkryptomiki i stymulacja procesu autofagii dla zrozumienia mechanizmu i potencjalnej terapii mukopolisacharydoz” spełnia kryteria Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) warunkujące nadanie stopnia doktora habilitowanego. Popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Jednocześnie ze względu na znakomity dorobek Habilitantki, na to, że jej badania w znaczący sposób poszerzyły wiedzę o patomechanizmie mukopolisacharydoz oraz na możliwy wpływ na uzyskanych przez nią wyników na możliwe leczenie pacjentów z tymi chorobami wnioskuję o nagrodzenie tej rozprawy w przyjęty przez Radę sposób.

Uniwersytet Warszawski  
Wydział Biologii  
Instytut Genetyki i Biotechnologii  
  
prof. dr hab. Katarzyna Tońska

