



WYDZIAŁ BIOTECHNOLOGII

PRACOWNIA BIOLOGII MEDYCZNEJ
ul. Joliot-Curie 14a
50-383 Wrocław

www.biotech.uni.wroc.pl

Prof. dr hab. Teresa Olczak

Wrocław, 5.01.2024 r.

Tel. 71 3752 612

E-mail: teresa.olczak@uwr.edu.pl

Ocena osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzującego naukę w postępowaniu habilitacyjnym

Pana doktora Aleksandra Grabca

Pan dr Aleksander Grabiec jest absolwentem Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, gdzie w 2007 r. uzyskał tytuł magistra. Stopień doktora uzyskał w 2012 r. na Wydziale Medycyny Uniwersytetu Amsterdamskiego, gdzie przygotował rozprawę doktorską zatytułowaną „Regulations of inflammation by histone deacylases in rheumatoid arthritis - beyond epigenetics”. Staż podoktorski odbył w latach 2012-2013 w Zakładzie Immunologii Klinicznej i Reumatologii Uniwersytetu Amsterdamskiego oraz w latach 2013-2016 na Uniwersytecie w Manchesterze. W latach 2016-2018 był zatrudniony na stanowisku adiunkta badawczego na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach projektu POLONEZ (NCN). Od 1 października 2018 roku do chwili obecnej jest zatrudniony na stanowisku adiunkta badawczego w ramach projektów OPUS na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Wyniki badań wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dr Aleksandra Grabca, zatytułowanego „Epigenetyczne mechanizmy regulacyjne w przewlekłym zapaleniu przyzębia: charakterystyka roli acetylacji histonów i metylacji DNA w fibroblastach dziąsła w kontekście homeostazy tkanek przyzębia”, zostały przedstawione w formie 4 prac eksperymentalnych i 2 prac przeglądowych, opublikowanych w latach 2018-2023 w czasopismach Critical Reviews in Microbiology, Frontiers in Immunology, Journal of Dental Research, Clinical Epigenetics, Scientific Reports). Prace ukazały się w czasopismach o współczynniku oddziaływania (IF z roku opublikowania prac) od 4,997 do 8,787, a ich łączny IF wynosi 37,233. Wszystkie publikacje są wieloautorskie: w 1 pracy Habilitant jest drugim autorem, a w pozostałych

ostatnim autorem. We wszystkich pracach Habilitant jest autorem (4) lub współautorem (2) do korespondencji. O wiodącej roli Habilitanta w tych pracach można też wnioskować na podstawie dokumentacji, gdzie jego znaczący udział został szczegółowo opisany i przedstawiony (40-95%) w Autoreferacie oraz potwierdzony w indywidualnych oświadczeniach współautorów publikacji.

W Autoreferacie dr Aleksander Grabiec przedstawił krótko aktualny stan wiedzy dotyczący roli procesów epigenetycznych w regulacji istotnych funkcji biologicznych fibroblastów dziąsła, koncentrując się na komórkowej aktywacji zapalnej tych komórek w odpowiedzi na periodontopatogeny oraz środowisko zapalne tkanek dziąsła w przebiegu przewlekłych chorób przyzębia. Jego istotnym rozszerzeniem są 2 prace przeglądowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, w których zawarto najważniejsze doniesienia w dziedzinie, którą zajmuje się dr Aleksander Grabiec. W Autoreferacie Habilitant przedstawia w sposób zwięzły uzyskane wyniki przedstawione w pracach eksperymentalnych, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Przedstawione w nich najważniejsze, jak podsumowuje to w Autoreferacie Habilitant, wyniki to:

1. Białka zawierające bromodomeny (BET) są istotnymi regulatorami odpowiedzi zapalnej fibroblastów dziąsła, a ich aktywność jest wymagana do indukcji ekspresji cytokin, chemokin i innych mediatorów stanu zapalnego na poziomie transkrypty. Proces ten odgrywa kluczową rolę w patogenezie przewlekłego zapalenia przyzębia i może być celem do opracowania terapii przeciwzapalnej.
2. Blokowanie aktywności lub ekspresji białka należącego do deacetylaz histonów (HDAC), białka HDAC3, skutkuje przeciwzapalnym działaniem podobnym do drobnocząsteczkowych inhibitorów HDAC (HDACi), co potwierdza przynależność HDAC3 do rodziny białek HDAC biorących udział w regulacji transkrypcji genów kodujących białka zaangażowane w odpowiedź zapalną w fibroblastach dziąsła. Sugeruje to wykorzystanie HDAC3 jako celu do opracowania przeciwzapalnej terapii w leczeniu przewlekłych chorób przyzębia.
3. Inhibitory metylotransferaz DNA (DNMT) mogą być wykorzystane jako narzędzia do badania genów i procesów komórkowych podlegających regulacji przez metylację DNA w fibroblastach dziąsła oraz innych komórkach istotnych w patogenezie przewlekłych chorób przyzębia. Jednak ze względu na silne działanie antyproliferacyjne i cytotoksyczne, modulację ekspresji genów kodujących czynniki prozapalne i degradujące składniki macierzy pozakomórkowej (ECM) oraz ułatwiające adhezję *Porphyromonas gingivalis*, nie są one dobrym celem do opracowań terapeutycznych.

4. Ekspresja receptora TLR2, niezbędnego do aktywacji zapalnej fibroblastów działa w odpowiedzi na oddziaływanie z *P. gingivalis*, podlega regulacji przez zmiany epigenetyczne w profilu metylacji DNA.

Uzyskane wyniki obejmujące osiągnięcie naukowe, pozytywnie ocenione wcześniej przez specjalistycznych recenzentów renomowanych czasopism, wykazują sugerowany przez Habilitanta potencjał oraz istotnie uzupełniają aktualną wiedzę dotyczącą badanego aspektu naukowego. Potwierdza to również wysoka liczba cytowań tych prac (135), pomimo tego, że zostały one opublikowane w ostatnich kilku latach. Uzyskane dane, ze względu na swoją wartość naukową, pozwoliły Habilitantowi na kontynuację tych badań w ramach prowadzonego obecnie grantu OPUS.

Ogólna ocena dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy dr Aleksandra Grabca obejmuje 6 prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz dalsze prace, w tym 9 prac przed uzyskaniem stopnia doktora, łącznie 37 opublikowanych prac. Prace niewchodzące w skład osiągnięcia naukowego opublikowano w czasopismach o IF od 2,625 do 30,528. Wszystkie prace z całego dorobku Habilitanta były cytowane 1384 lub 1470 razy, w tym 1299 lub 1377 razy bez autocytowań (odpowiednio według bazy Web of Science lub bazy Scopus), ich sumaryczny IF wynosi 296,588 (5650 pkt MEN), a indeks Hirscha 19 lub 21. Warto zauważyć, że największa część z tych osiągnięć miała miejsce po uzyskaniu stopnia doktora. Habilitant jest także współautorem rozdziałów w 3 monografiach naukowych, współautorem krajowych i międzynarodowych komunikatów konferencyjnych w formie wystąpień ustnych (7) i plakatów (17). Wygłosił także 1 wykład na zaproszenie. Na podstawie analizy parametrycznej wszystkich osiągnięć naukowych można stwierdzić, że dr Aleksander Grabiec znacząco zwiększył swój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora.

Działalność naukowa Habilitanta przed uzyskaniem stopnia doktora koncentrowała się na analizie molekularnych mechanizmów chorób charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym płuc i stawów. Efektem tych badań była m.in. charakterystyka białka Axl, będącego nieznanym wcześniej receptorem rozpoznającym komórki apoptotyczne w chorobach płuc. Działalność naukowa prowadzona podczas realizacji pracy doktorskiej oraz w ramach stażu podoktorskiego koncentrowała się przede wszystkim na badaniach regulacji i funkcji białek HDAC w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz na przedklinicznej ocenie potencjału terapeutycznego inhibitorów tych białek. Istotne wyniki zostały uzyskane przez Habilitanta także w trakcie badań mających na celu charakterystykę przeciwzapalnego

działania drobnocząsteczkowych inhibitorów HDAC w błonie maziowej, makrofagach i fibroblastach błony maziowej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ważnym aspektem tych prac była również identyfikacja molekularnych podstaw chorób reumatoidalnych.

Celem badań prowadzonych po uzyskaniu stopnia doktora była także analiza mechanizmów epigenetycznych istotnych dla oddziaływania patogen-gospodarz w przewlekłym zapaleniu przyzębia. Badania te, w dużej części stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego, były skoncentrowane na analizie procesów epigenetycznych biorących udział w regulacji funkcji biologicznych fibroblastów dziąsła, w tym na charakterystyce komórkowej aktywacji zapalnej fibroblastów w odpowiedzi na periodontopatogeny oraz środowisko zapalne w tkance dziąsła. Badania te, prowadzone we współpracy z polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi, obejmowały głównie 2 rodziny białek biorących udział w regulacji acetylacji histonów, a mianowicie białka HDAC i białka BET. Istotne w tych badaniach było m.in. określenie znaczenia tych białek w procesie metylacji DNA w fibroblastach dziąsła. Pozostała część zaangażowania Habilitanta obejmowała udział w badaniach obejmujących inne aspekty, takie jak udział deiminazy peptydyloargininowej *P. gingivalis* (PPAD) w etiologii chorób o podłożu zapalnym, na przykładzie przewlekłego zapalenia przyzębia i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Dr Aleksander Grabiec był wykonawcą w projekcie badawczym finansowanym przez Dutch Arthritis Association, był lub jest kierownikiem projektów badawczych finansowych przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej (First Team) oraz Narodowe Centrum Nauki (POLONEZ 1, OPUS 18, OPUS 22). Tak intensywne zaangażowanie w pracę badawczą, włączając w to pozyskiwanie funduszy na prowadzenie własnych badań, skutkuje nabyciem przez Habilitanta doświadczenia w wykorzystaniu w badaniach naukowych szerokiego wachlarza metod badawczych, tworzenia własnego zespołu badawczego, co wskazuje na zdolność do samodzielnej pracy naukowej. Potwierdza to również fakt, że działalność naukowa dr Aleksandra Grabca została doceniona m.in. poprzez przyznanie nagrody naukowej tygodnika „Polityka” oraz stypendium Ministra dla młodych wybitnych naukowców.

Ogólna ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego

W ramach działalności dydaktycznej dr Aleksander Grabiec brał i bierze udział w działalności w tym zakresie jedynie jako opiekun prac licencjackich (1) i magisterskich (4) oraz doktorskich, w których pełnił lub pełni funkcję promotora pomocniczego (5). Do tej pory dr Aleksander Grabiec wypromował 2 doktorów jako promotor pomocniczy. Brak jest w dorobku

Habilitanta doświadczenia w prowadzeniu typowych zajęć dydaktycznych, takich jak ćwiczenia laboratoryjne lub wykłady.

W ramach działalności popularyzującej naukę Habilitant publikuje artykuły popularnonaukowe oraz przygotowuje prezentacje na seminaria dla kół naukowych. Warte zaznaczenia jest także współpraca Habilitanta z sektorem gospodarczym, firmą farmaceutyczną Italfarmaco, co zaowocowało wspólnymi publikacjami.

W ramach działalności organizacyjnej dr Aleksander Grabiec brał udział w pracach organizacyjnych 2 konferencji naukowych, jest lub był członkiem w komitetach redakcyjnych czasopism (Frontiers in Immunology, Seminars in Immunopathology) oraz członkiem International Association for Dental Research. Recenzował również liczne manuskrypty dla redakcji czasopism.

Biorąc pod uwagę powyższe osiągnięcia, również w tym zakresie dorobek Habilitanta oceniam pozytywnie.

Podsumowanie

Przedłożone mi do oceny osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 6 publikacji oraz pozostały dorobek naukowy dr Aleksandra Grabca stanowią wartościowy wkład w rozwój dyscypliny naukowej, którą zajmuje się Habilitant. Uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe, całkowity dorobek naukowy, a także pozostała aktywność dr Aleksandra Grabca spełniają wymagania zawarte w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i w pełni uzasadniają nadanie Panu doktorowi Aleksandrowi Grabcowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

