



Dr hab. Paweł Pomorski, prof. Instytutu  
Instytutu Biologii Doświadczalnej  
im. Marcelego Nenckiego,  
Polska Akademia Nauk

19 listopada 2023

## Ocena merytoryczna i metodologiczna rozprawy oraz ocena dorobku naukowego i aktywności naukowej dr Pawła Ferdka w postępowaniu habilitacyjnym pt. **„Mechanizmy leżące u podstaw chorób trzustki zewnątrzwydzielniczej – rola sygnalizacji wapniowej i białek z rodziny Bcl-2 w komórkach pęcherzykowych i stelarnych trzustki”**.

Dostarczona dokumentacja do oceny składa się: z wniosku, z autoreferatu zawierającego krótki wstęp oraz opis każdego z artykułów, stanowiących element cyklu oryginalnych artykułów badawczych i przeglądowych, będących podstawą postępowania. Ponadto w skład dokumentacji wchodzi wykaz innych osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych, wykazu sfinansowanych projektów badawczych. Cała powyższa dokumentacja jest dwujęzyczna i została dostarczona w wersji polskiej i angielskiej. Dokumentacja została również dostarczona w wersji elektronicznej. Kopia dyplomu doktorskiego Uniwersytetu w Cardiff przedstawiona przez dr Pawła Ferdka, sporządzonego w językach angielskim i walijskim, została załączona wraz z tłumaczeniem tłumacza przysięgłego. Integralną częścią jest zbiór siedmiu publikacji stanowiących osiągnięcie habilitacyjne. Powyższa dokumentacja jest zgodna z Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (z dnia 20 lipca 2018).

### Sylwetka Habilitanta

Doktor Paweł Ferdek ukończył w roku 2007 Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tematem jej pracy była aktywacja makrofagów pod wpływem LDL. Praca została wykonana we współpracy z University of Virginia, Charlottesville, VA, USA, gdzie dr Paweł Ferdek odbył roczny staż. Następnie przygotował drugie Magisterium, tym razem pracując w Faculty of Medicine, University of Liverpool w dziedzinie fizjologii komórkowej i molekularnej. Swą edukację zakończył doktoratem zatytułowanym „The role of BCL 2 family proteins and calmodulin in calcium signalling in pancreatic acinar cells”, obronionym w School of Biosciences, Cardiff University w Walii. Tam też odbył sześcioletni staż podoktorski. Od tego czasu pracuje jako adiunkt w Zakładzie Biologii Komórki, Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Doktor Paweł Ferdek odbył również dwa staże naukowe w Chinach i jego różnorodne doświadczenie w pracy naukowej w wielu ośrodkach wygląda imponująco.

Według Bazy Web of Science Habilitantka jest współautorem 31 prac cytowanych 1040 razy (index H=16). Taki dorobek publikacyjny stanowi bardzo dobry wynik na tym etapie kariery.

### Omówienie i ocena osiągnięcia habilitacyjnego stanowiącego znaczny wkład rozwój dyscypliny

W skład Osiągnięcia Naukowego Habilitantki wchodzi aż siedem prac opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych, pięć doświadczalnych i dwie przeglądowe:

“Ca<sup>2+</sup> release activated Ca<sup>2+</sup> channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy”, opublikowana w PNAS (IF aktualnie 11,1) w roku 2013, gdzie Habilitant jest trzecim autorem, ale wszystkich pierwszych trzech autorów ma równy wkład w stworzenie pracy, praca jest cytowana 134 razy. „Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium driven bile uptake”, opublikowana w Journal of Physiology (London) w roku 2016 (IF 5,5), gdzie Habilitant jest pierwszym autorem, praca jest cytowana 34 razy. “BH3 mimetic elicited Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic acinar cells are dependent on Bax and can be reduced by Ca<sup>2+</sup> like peptides”, opublikowana w Cell Death & Disease (IF 9) w roku 2011, gdzie Habilitant jest pierwszym autorem, praca jest cytowana 10 razy. “ABT 199 (Venetoclax), a BH3 mimetic Bcl 2 inhibitor, does not cause Ca<sup>2+</sup> signalling dysregulation or toxicity in pancreatic acinar cells”, opublikowana w roku 2019 w British Journal of Pharmacology (IF 7,3) gdzie Habilitant jest ostatnim autorem, praca jest cytowana 12 razy. “Activation of pancreatic stellate cells attenuates intracellular Ca<sup>2+</sup> signals due to downregulation of TRPA1 and protects against cell death induced by alcohol metabolites”, opublikowana w roku 2022 w Cell Death & Disease (IF 9) gdzie Habilitant jest ostatnim autorem, praca jest cytowana 7 razy. Ponadto, Habilitant włączył do osiągnięcia naukowego dwie prace przeglądowe: “Biology of pancreatic stellate cells more than just pancreatic cancer”, opublikowaną w roku 2017 w Pflugers Archiv-European Journal of Physiology (IF 4,5) gdzie Habilitant jest pierwszym autorem, cytowaną 69 razy i “When healing turns into killing the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis”, opublikowaną w roku 2022 w Journal of Physiology (London) (IF 5,5) gdzie Habilitant jest pierwszym autorem, cytowaną 4 razy. Tych siedem prac do dzisiaj zacytowano 270 razy.

Wszystkie prace, wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego łączy zarówno wspólna metodyka jak i tematyka. Doktor Paweł Ferdek podjęła ambitne zadanie zbadania wpływu homeostazy wapniowej i antyapoptotycznych białek Bcl-2 na rozwój chorób trzustki, ze szczególnym uwzględnieniem ostrego zapalenia trzustki. Zagadnienia te nie tylko są interesujące z poznawczego punktu widzenia, ale też istotne praktycznie, jako że choroby trzustki są poważnym zagrożeniem życia pacjentów. Zainteresowanie pracami Habilitanta, wyrażające się liczbą cytowań, zapewne co najmniej po części bierze się z tego stanu rzeczy.

Z metodycznego punktu widzenia, wszystkie zaprezentowane prace doświadczalne są powiązane wykorzystaniem zaawansowanych metod mikroskopowej wizualizacji homeostazy wapniowej w komórkach trzustki. Nie jest to nieuzasadnione, gdyż nie od dziś wiadomo, że za wysoki poziom cytoplazmatycznych, wolnych jonów wapnia może w przypadku komórek trzustki mieć zgubny wpływ na jej stan. Jak sam Habilitant określa: może dojść do samotrąwienia się trzustki wydzielanymi przez ten organ enzymami ze wszystkimi tego konsekwencjami. Trzeba tu podkreślić, że Habilitant dalece wykracza poza standardowo wykorzystywane metody pomiaru [Ca<sup>2+</sup>], i pokazuje umiejętności pomiaru wysokiego poziomu wolnych jonów wapnia w cysternach siateczki śródplazmatycznej za pomocą sondy Fura 5 o niskim powinowactwie do wapnia, wspomaganego uprzepuszczalnieniem błony komórkowej za pomocą dwufotonowego wzbudzenia naturalnej fluorescencji zawartych w błonie związków. Szkoda jedynie, że Habilitant dość bezrefleksyjnie



przyjmuje za naturalne użycie sondy Fluo4 przy wykorzystaniu mikroskopu konfokalnego. Sonda ta jest sondą nieratiometryczną i trudno odróżnić przy jej użyciu zmiany jasności sygnału pochodzące od zmian stężenia cytoplazmatycznego wapnia od tych wynikających ze zmian kształtu komórki. Jak wiadomo, wolne jony wapnia pobudzają komórki do skurczu i problemu tego nie powinno się ignorować. Powszechnie stosowaną alternatywą dla pracochłonnej kalibracji sond ratiometrycznych jest wykorzystanie mikroskopu konfokalnego w celu optycznego wycięcia stałej objętości cytoplazmy do pomiaru pochodzącej z niej emisji światła. Trzeba jednak pamiętać, że rozdzielczość mikroskopu konfokalnego w osi Z nie jest imponująca, wynosząc w optymalnych warunkach około 250  $\mu\text{m}$ . Ten warunek może nie być spełniony przy badaniach na poziomie subkomórkowym. Szkoda też, że autor używa określenia laser dwufotonowy, tam gdzie ma na myśli wzbudzenie dwufotonowe. Takie lasery istnieją (a dokładnie istnieje pojęcie dwufotonowej wiązki laserowej, w której proces dwufotonowy uczestniczy w powstawaniu wiązki). W ten sposób drobny skrót myślowy może prowadzić do błędu merytorycznego. Powyższe zastrzeżenia są oczywiście drobne, ale habilitacja, będąca w równym stopniu stopniem erudycyjnym co kolejnym dowodem sprawności badawczej, powinna określać miejsce w rozwoju uczonego, gdy refleksja dominuje nad pośpiechem.

Przedstawione w ramach Osiągnięcia Naukowego prace układają się w logiczną całość. Pierwsza z nich, „Ca<sup>2+</sup> release activated Ca<sup>2+</sup> channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy”, wykazuje znaczenie procesu pojemnościowego napływu wapnia w pojawianiu się patologicznych poziomów wapnia w komórkach pęcherzykowych trzustki, prowadzących do aktywacji trypsynogenu. Hamowanie tego napływu zostało uznane za obiecujący pomysł na strategię terapeutyczną. W opisie pracy habilitant niestety nie uniknął dość powszechnego błędu, rozwijając skrót CRAC jako „Ca<sup>2+</sup> release activated Ca<sup>2+</sup> entry (CRAC) channels”, owóż to nie jest prawidłowe rozwinięcie skrótu, nie ma bowiem takiego kanału. Sam autor stwierdza, że na poziomie molekularnym nie jest znany. Co więcej, wcześniej pisze o tym, że w zjawisku mogą brać udział różne kanały, przede wszystkim kanał ORAI ale również kanały z rodziny TRP. O ile praktyczniej jest podać historyczne rozwinięcie skrótu CRAC: „Calcium Release Activated Current”. CRAC jest bowiem terminem ukutym przez elektrofizjologów i oznacza prąd jonowy pojawiający się na skutek opróżnienia wewnątrzkomórkowych magazynów wapnia. Ten drobny błąd pokazuje, że spojrzenie w przeszłość wyłącznie z perspektywy dominującej dziś biologii molekularnej może utrudnić nam zrozumienie dawnych wyników, wyników powstałych w czasach gdy dominowało podejście biofizyczne.

Druga z prezentowanych prac („Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium driven bile uptake”), koncentruje się na ustaleniu zachowania komórek stelarnych trzustki podczas patologicznego zjawiska, jakim jest dostanie się kwasów żółciowych do trzustki. Autorzy pokazali, że mechanizm działania kwasów żółciowych na komórki stelarne jest inny niż na komórki pęcherzykowe i nie jest związany z sygnalizacją wapniową. Jednocześnie wykazali, że reakcja komórek stelarnych potęguje szanse nekrozy w komórkach pęcherzykowych, uwolnienie enzymów proteolitycznych i samotrąwienie tkanki trzustki, co prowadzi do ostrego zapalenia tego organu.

Kolejne dwie prace, „BH3 mimetic elicited Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic acinar cells are dependent on Bax and can be reduced by Ca<sup>2+</sup> like peptides” i „ABT 199 (Venetoclax), a BH3 mimetic Bcl 2 inhibitor, does not cause Ca<sup>2+</sup> signalling dysregulation or toxicity in pancreatic acinar cells”, mimo że pochodzą z innych laboratoriów i dzielą je dwa lata, to właściwie stanowią jedną całość. Prace są poświęcone próbom hamowania białka Bcl-2, które w licznych komórkach nowotworowych odpowiada za ich odporność na indukcję apoptozy i podwyższa przeżywalność. W pierwszej z tych

prac, autorzy odkryli, że tradycyjne inhibitory białka Bcl-2 powodowały zakłócenie homeostazy wapniowej, prowadzące do zmian patologicznych. W drugiej z prac wykazano, że inhibitor Bcl-2 nowej generacji, ABT-199 nie ma takich skutków ubocznych.

Ostatnia z przedstawionych prac omawia wpływ metabolitów etanolu na komórki trzustki. Autorzy wykazują, że zarówno komórki pęcherzykowe jak i stelarne trzustki są podatne na zmiany patologiczne, powodowane przez metabolity etanolu. W przypadku komórek pęcherzykowatych, autorzy stwierdzili pojawienie się silnych i długotrwałych sygnałów wapniowych w cytoplazmie a w przypadku komórek stelarnych obserwowano w tej sytuacji odpowiedź wapniową i śmierć komórek tylko w nieaktywowanych komórkach stelarnych. Komórki aktywowane nie reagowały na metabolity alkoholu. Tę różnicę przypisali autorzy zmianom w poziomie ekspresji kanału wapniowego TRPA1.

Pozostałe dwie prezentowane elementy osiągnięcia to prace przeglądowe w dość prestiżowych wydawnictwach. Ich publikacja nie tylko wykazuje wiedzę Habilitanta w dziedzinie biologii trzustki ale także dowodzi osiągnięcia wystarczającej pozycji w środowisku badaczy trzustki by prezentować nie tylko dane własnych doświadczeń ale pokusić się o refleksję nad stanem dziedziny i znaleźć tu czytelników chętnych do czytania i cytowania takich prac. W obu pracach Habilitant wychodzi poza utarte szlaki. W pierwszej z nich podsumowuje wiedzę na temat komórek stelarnych trzustki, jak sam tytuł „Biology of pancreatic stellate cells more than just pancreatic cancer” wskazuje wykazując ich zaangażowanie w rozwój licznych patologii, nie tylko raka trzustki. W drugiej, „When healing turns into killing the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis”, zajmuje się janusowym obliczem komórek stelarnych, tym razem zarówno trzustki jak i wątroby. Pokazuje tu jak blisko jest od funkcji regeneracyjnych tych komórek do powstawania zwłóknień, prowadzących do przewlekłych stanów patologicznych.

Podsumowując, przedstawione wyniki wskazują zarówno doskonały warsztat Habilitanta, jak i szeroki wachlarz zainteresowań merytorycznych. Prezentowane prace wskazują, że badane przezeń mechanizmy uczestniczą zarówno w ostrym, jak i przewlekłym zapaleniu trzustki. Ta sama grupa mechanizmów subkomórkowych mogą tłumaczyć działanie metabolitów alkoholu jak i szkodliwy wpływ kwasów żółciowych na stan trzustki. Co więcej, mogą one być aktywne też w innych organach, np. w wątrobie. Prezentowane osiągnięcie jest zatem nie tylko poważne ale i bardzo spójne. Co więcej, jest ono perspektywiczne, zarówno z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia. Wymienione powyżej zastrzeżenia stanowią dowód pewnej erudycyjnej niestaranności. Nie wpływają one na ogólną ocenę osiągnięć naukowych Habilitanta, usunięcie tego rysu miałoby natomiast pozytywny wpływ na działalność dydaktyczną doktora Pawła Ferdka w przyszłości.

## Ocena pozostałego dorobku naukowego Habilitanta

Doktor Paweł Ferdek posiada warsztat badawczy z dziedziny szeroko pojętej biologii komórki, który pozwala mu na badania strukturalne i funkcjonalne komórek, a co za tym idzie może być aktywną w każdym w zasadzie obszarze współczesnej biologii komórki. Habilitant sprawnie posługuje się współczesnymi metodami biologii molekularnej stosowanymi w badaniach komórek i tkanek. Jest również ekspertem w dziedzinie mikroskopii optycznej, wykazując się biegłością w przyżyciowym badaniu funkcji komórek metodami mikroskopowymi. Można podsumować, że jest on bardzo sprawnym technicznie badaczem, posiadającym dostęp do szerokiego wachlarza nowoczesnych metod używanych w badaniach biologicznych zarówno na poziomie tkankowym jak komórkowym.

Doktor Paweł Ferdek jest również beneficjentem grantu Homing z Fundacji Nauki Polskiej i kierownikiem dwóch grantów NCN, jednego grantu OPUS i jednego SONATA BIS. Doktor Ferdek prowadzi również bardzo intensywną współpracę międzynarodową, głównie z Wielką Brytanią i Chinami.

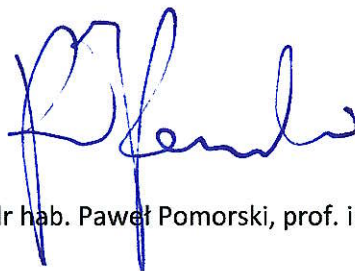
Doktor Paweł Ferdek jest również aktywnym nauczycielem akademickim, prowadząc wykłady z biologii komórki i cytochemii. Był też opiekunem czterech prac dyplomowych a aktualnie pełni rolę promotora pomocniczego dwóch doktorantów. Pełnił funkcję recenzenta pięciu prac licencjackich i magisterskich.

Doktor Paweł Ferdek nie uchyla się również od działalności społecznej i popularyzatorskiej. Pełni funkcję redaktora w Journal of Physiology oraz działał społecznie przy organizacji Małopolskiej Nocy Naukowców.

Za swe osiągnięcia był wielokrotnie nagradzany, uzyskał między innymi: w 2018 roku Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców, przyznawane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz nagrodę Burgen Scholar Award, nadawaną przez Academia Europaea za wybitne osiągnięcia akademickie.

### Podsumowanie i ocena końcowa

Dokładna analiza dorobku naukowego oraz aktywności naukowej doktora Pawła Ferdka pozwala stwierdzić, że Jego dorobek naukowy oraz osiągnięcia we współpracy naukowej spełniają z nawiązką wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust. 1 . pkt.2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. poz.1668 ze zm.) Biorąc pod uwagę powyższe fakty, popieram wniosek o nadanie doktorowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne i wnioskuję o dopuszczenie doktora Pawła Ferdka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



dr hab. Paweł Pomorski, prof. inst.