



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Dr hab. n.med. Justyna Rybka prof. UMW  
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi  
i Transplantacji Szpiku USK we Wrocławiu

### Recenzja

**w postępowaniu o nadanie dr Pawłowi Ferdkowi  
stopnia doktora habilitowanego**

**w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne**

#### 1) Wykształcenie i osiągnięcia zawodowe

Dr Paweł Eugeniusz Ferdek ur. 26.11.1983r. jest obecnie zatrudniony jako adiunkt w Zakładzie Biologii Komórki, Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tytuł doktora uzyskał 16.05.2012r. w Cardiff University w Wielkiej Brytanii, gdzie obronił rozprawę pt. *The role of BCL-2 family proteins and calmodulin in calcium signaling in pancreatic acinar cells*. Promotorami pracy byli dr Oleg Gerasimenko oraz dr Julia Gerasimenko. W 2007r. ukończył 5-letnie studia magisterskie w dyscyplinie biotechnologia, specjalizacja: biotechnologia medyczna na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tytuł pracy magisterskiej: *„Sphingosine1-phosphate reduces oxidizes LDL-mediated upregulation of macrophage CD36 through a novel mechanism”*. Dr Paweł Ferdek jest również absolwentem programu MRes, który realizował w Wielkiej Brytanii. Odbył również kilka staży w instytucjach międzynarodowych tym dwukrotnie w Chinach. Nawiązana współpraca zaowocowała licznymi, wspólnymi publikacjami. Dr Paweł Ferdek spędził również miesięczny staż naukowy w Stanach Zjednoczonych.

W dniu 07.04.2023r. dr Paweł Ferdek skierował do Rady Doskonałości Naukowej wniosek o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Wraz z wnioskiem zostały przedłożone do oceny dokumenty zgodnie z wymogami formalnymi określonymi w art.221 ust. z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z2018r. poz.1668 ze zm.). Postępowanie habilitacyjne dr Pawła Ferdka zostało wszczęte na podstawie osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl 7 jednotematycznych publikacji ( w tym 5 prac oryginalnych i 2 prace pogładowe). Tytuł osiągnięcia naukowego: „ *Mechanizmy leżące u podstaw chorób trzustki zewnątrzwydzielniczej – rola sygnalizacji wapniowej i białek rodziny Bcl-2 w komórkach pęcherzykowych i stelarnych trzustki.*”

## 2) Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe pt. „*Mechanizmy leżące u podstaw chorób trzustki zewnątrzwydzielniczej – rola sygnalizacji wapniowej i białek rodziny Bcl-2 w komórkach pęcherzykowych i stelarnych trzustki*” składa się cykl 7 jednotematycznych publikacji w tym 5 prac oryginalnych i 2 prace pogładowe, opublikowane w czasopismach o łącznym Impact Factor 58,297. W każdej pracy dr Paweł Ferdek pełnił funkcję pierwszego autora lub autora wiodącego. We wszystkich publikacjach był autorem korespondencyjnym. Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora. Cykl oryginalnych artykułów badawczych i prac przeglądowych dotyczy sygnalizacji Ca<sup>2+</sup> oraz roli śmierci komórki w patofizjologii komórek trzustki.

Celem pierwszej publikacji pt. „*Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy*” była analiza farmakologicznej inhibicji kanałów CRAC w celu ograniczenia nadmiernych zmian cytozolowego Ca<sup>2+</sup>, co prowadzi do zahamowania aktywacji proenzymów w komórkach pęcherzykowych trzustki (PAC) i rozwoju nekrozy trzustki. Wewnątrzkomórkowe sygnały Ca<sup>2+</sup> są kluczowymi regulatorami fizjologii PAC kontrolując m.in. prawidłowe wydzielanie proenzymów trawiennych. Autorzy publikacji udowodnili, że częściowe zablokowanie napływu Ca<sup>2+</sup> ze środowiska zewnątrzkomórkowego poprzez mechanizm SOCE może przeciwdziałać przeładowaniu komórek Ca<sup>2+</sup>, przedwczesnej aktywacji enzymów in situ w PAC i nekrozie, przy jednoczesnym braku istotnego wpływu inhibitora na fizjologiczne sygnały Ca<sup>2+</sup>. Dr Paweł Ferdek był odpowiedzialny za przeprowadzenie wszystkich eksperymentów, w których użyto Ca<sup>2+</sup>, brał również udział w optymalizacji protokołu izolacji hepatocytów. Publikacja została zaprezentowana w komunikacie prasowym w Cardiff University w 2013r.

Celem drugiej publikacji pt. „*Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake*” było zbadanie czy kwasy żółciowe mogą wpływać na komórki stelarne (PSC) i jakie może to mieć konsekwencje w odniesieniu do chorób trzustki. Badania zaprezentowane w publikacji dostarczyły istotnych informacji na temat mechanizmu transportu kwasów żółciowych do komórek trzustki. Dr Paweł Ferdek wykonał większą część pracy w przedstawionym projekcie. Przeprowadził wszystkie prace eksperymentalne oraz wykonał analizę danych. Przed opublikowaniem wyniki zostały zaprezentowane na konferencji Gordon Research Conference w USA.

Kolejna publikacja z cyklu pt. „*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*” dotyczy analizy wpływu mimetyków BH3 na homeostazę Ca<sup>2+</sup> w komórkach pęcherzykowych trzustki (PAC). Jak wiadomo jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju chorób nowotworowych jest rozregulowanie apoptozy. Komórki nowotworowe często wykazują zwiększoną ekspresję antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 co pozwala na unikanie apoptozy i zwiększa oporność na chemioterapię. Inhibicja białek Bcl-2 może prowadzić do aktywacji proapoptotycznych białek takich jak Bax oraz Bak co z kolei przywraca wrażliwość na indukcję śmierci komórkowej. Mimetyki BH3 należą do inhibitorów Bcl-2. Pierwotnie zakładano, że mimetyki BH3 w skojarzeniu z chemioterapią mogą uwrażliwiać komórki nowotworowe na zastosowane leczenie. Okazało się jednak, że wpływają one na wewnątrzkomórkową homeostazę Ca<sup>2+</sup> powodując znaczne podwyższenie cytozolowego Ca<sup>2+</sup> co z kolei może powodować szereg działań niepożądanych jak np. ostre zapalenie trzustki. W przedstawionej pracy udowodniono, że mimetyki BH3 powodują patofizjologiczny wzrost Ca<sup>2+</sup> w PAC typu dzikiego. Obserwowany efekt został całkowicie zniesiony w komórkach pozbawionych białka Bax. Stwierdzono także, że śmierć komórkowa wywołana przez mimetyki BH3 w komórkach pęcherzykowych trzustki była zależna od odpowiedzi Ca<sup>2+</sup>.

Podsumowując wyniki badań, autorzy stwierdzili, że mimetyki BH3 wczesnej generacji są toksyczne dla komórek trzustki. Uzyskane dane wskazują również na rolę białka Bax na utrzymanie wewnątrzkomórkowej homeostazy Ca<sup>2+</sup>. Wyniki projektu zostały przedstawione w postaci wykładu w czasie Gordon Research Seminar we Włoszech w 2017r.

Czwarta publikacja z cyklu pt. „*ABT-199 (Venetoclax), a BH3-mimetic Bcl-2 inhibitor, does not cause Ca<sup>2+</sup> -signalling dysregulation or toxicity in pancreatic acinar cells*” stanowi kontynuację wcześniejszych badań habilitanta rozszerzonych o mimetyki BH3

nowej generacji. W 2016r. w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) o charakterze opornym i nawrotowym zaczęto stosować inhibitor białka Bcl-2 - wenetoklaks (ABT-199). Jak się okazało leczenie to było bardzo skuteczne i pozwalało na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi u wcześniej leczonych chorych z PBL. W związku z powyższym przewidywano, że potencjał wenetoklaksu zostanie wykorzystany w innych nowotworach nie tylko układu krwiotwórczego. W przedstawionej publikacji badano trzy inhibitory Bcl-2: ABT-199 będący inhibitorem selektywnym, ABT-737 działający na Bcl-2, Bcl-xL oraz Bcl-w oraz A-1155463, farmakologiczny inhibitor Bcl-xL. Wykazano, że selektywne blokowanie Bcl-2 przez ABT-199 nie zaburza homeostazy Ca<sup>2+</sup>. Jednoczesne blokowanie wielu białek antyapoptotycznych z rodziny Bcl-2 wywoływało przejściowe lub utrzymujące się wzrosty Ca<sup>2+</sup>. Wyniki opisywanych badań sugerują, że ABT-199 (wenetoklaks) jest stosunkowo bezpieczny dla PAC. Na uwagę zasługuje fakt, że praca powstała we współpracy międzynarodowej z grupami z Belgii, Włoch i Wielkiej Brytanii, a dr Paweł Ferdek pełnił w niej rolę autora wiodącego.

Piąty artykuł oryginalny pt „*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*” opisuje rolę komórek stelarnych trzustki (PSC) w patofizjologii organu, szczególnie w stanach zapalnych o różnej etiologii. Przewlekły stan zapalny w trzustce prowadzi do uszkodzenia i znacznej utraty mięszu trzustki. Dochodzi wówczas do aktywacji komórek stelarnych, a w konsekwencji do odkładania się włókien kolagenowych. W przedstawionej publikacji badano wpływ metabolitów alkoholu na PSC. Eksperymenty wykazały, że etanol powodował niewielki wzrost bazowego stężenia cytozolowego Ca<sup>2+</sup> w ludzkich PSC. Jednoczesna stymulacja komórek etanolem z kwasem palmitooleinowym lub etanolem z estrem etylowym kwasu palmitooleinowego wywoływała duże i długotrwałe podwyższenie Ca<sup>2+</sup>, które było proporcjonalne do dawki. W pracy tej po raz pierwszy zademonstrowano, że metabolity alkoholu działają nie tylko na komórki pęcherzykowe trzustki, ale także na komórki stelarne, wywołując patofizjologiczne odpowiedzi Ca<sup>2+</sup> i śmierć komórkową. Natomiast aktywowane PSC tracą wrażliwość na metabolity alkoholu ponieważ z powodu niższej ekspresji TRPA1 są mniej podatne na nadmiar Ca<sup>2+</sup>. Dr Paweł Ferdek uzyskał finansowanie na badania w ramach grantów HOMING (FNP) oraz OPUS (NCN).

Dwie kolejne publikacje z cyklu to artykuły przeglądowe. W pierwszej z nich

pt. *"Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer"* zebrano najistotniejsze informacje na temat komórek stelarnych trzustki (PSC). Wiele uwagi poświęcono charakterystyce nieaktywowanych i aktywowanych PSC oraz ich udziałowi w zwłóknieniu trzustki.

Druga praca przeglądowa pt. *"When healing turns into killing – the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis"* stanowi obszerny przegląd literatury na temat zwłóknienia trzustki oraz wątroby, z perspektywy fizjologii komórki w odniesieniu do sygnalizacji Ca<sup>2+</sup>. Szczegółowo została omówiona rola chorób wątroby oraz trzustki, w tym infekcje wirusowe, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca oraz mukowiscydoza. Autorzy zwracają uwagę na to, że badania nad fizjologią PSC/HSC mają duży potencjał, który może zostać wykorzystany w praktyce klinicznej.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dr Pawła Ferdka stanowi spójną i logiczną całość oraz ma charakter nowatorski. Przedstawione powyżej prace dostarczyły bardzo ważnych informacji na temat fizjologii i patofizjologii trzustki zewnątrzwydzielniczej. Realizując cele swoich badań dr Paweł Ferdek uzyskał szereg istotnych wyników, które stanowią ważny wkład w rozwój nauk biologicznych.

### **3) Analiza bibliometryczna i pozostały dorobek naukowy**

Dorobek naukowy dr Pawła Ferdka obejmuje 28 publikacji (artykuły badawcze, przeglądowe i redakcyjne). Jest to 20 oryginalnych artykułów badawczych, 6 artykułów przeglądowych oraz 2 artykuły redakcyjne o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor, IF) 215,136. Łączna liczba cytowań publikacji (bez autocytowań) według bazy Scopus wynosi 1062, indeks Hirscha 16, suma punktów Ministerstwa Edukacji i nauki (MEiN) 3490.

### **4) Udział w projektach badawczych:**

Dr Paweł Ferdek aktywnie realizował i realizuje liczne projekty badawcze zarówno jako kierownik projektu jak również opiekun naukowy:

Realizowane projekty badawcze:

- 1) **2018-2020:** Alkoholowe zwłóknienie trzustki – rola komórek stelarnych, wewnątrzkomórkowych sygnałów wapniowych oraz białek z rodziny Bcl-2; ID: HOMING/2017-4/31; Fundacja na rzecz Nauki Polskiej
- 2) **2020-2021:** “All hands on deck”: the interdisciplinary approach against pancreatic cancer and its fibrotic stroma; Fundacja na rzecz Nauki Polskiej
- 3) **2020-2024:** Co sprawia, że zaktywowane komórki stelarne powodują zwłóknienie trzustki?; OPUS
- 4) **2023-2028:** Nowe spojrzenie na choroby trzustki – sygnalizacja jonowa, mitochondria i kanał TRPA1; SONATA BIS
- 5) **2021-2022:** Innowacyjny lek do leczenia zwłóknień narządowych; ID: TANGO-IV-A/0035/2019-00; PI: Sylwia Bobis-Wozowicz; Narodowe Centrum Badań i Rozwoju
- 6) **2021-2024:** Zmiany w mitochondriach aktywowanych komórek stelarnych trzustki i ich implikacje w stanach patofizjologicznych tkanki; PRELUDIUM, PI: Agnieszka Kusiak; Narodowe Centrum Nauki;
- 7) **2022-2023:** Rola fragmentacji mitochondrialnej komórek stelarnych w progresji i oporności na chemoterapię gruczolakoraka przewodowego trzustki; grant wewnętrzny: Research Support Module, POB BioS, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

## 5) Ocena dorobku dydaktycznego i działalności organizacyjnej

Dr Paweł Ferdek aktywnie prowadził i prowadzi działalność dydaktyczną kształcąc kadrę akademicką. Przed uzyskaniem stopnia doktora prowadził ćwiczenia z zakresu fizjologii eksperymentalnej w trakcie pobytu w Wielkiej Brytanii ( University of Liverpool). Wykłada biologię komórki dla studentów studiów podyplomowych z biologii molekularnej na Uniwersytecie Jagiellońskim. Sprawował opiekę nad studentami studiów magisterskich z biofizyki, biochemii i biotechnologii molekularnej. Dr Paweł Ferdek pełni również rolę promotora pomocniczego dwóch doktorantów. Recenzował prace dyplomowe z biochemii i biotechnologii zarówno polskie jak i zagraniczne. Popularyzując naukę brał udział w organizacji „Małopolskiej Nocy Naukowców” – wydarzenia mającego na celu przybliżenie aspektów pracy naukowej uczniom szkół podstawowych oraz średnich.

## 6) Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych, recenzje czasopism

Dr Paweł Ferdek był członkiem komisji rekrutacyjnej projektu HOMING, projektu OPUS w ramach NCN, członkiem komitetu organizacyjnego Early Career Physiologist's Symposium oraz członkiem komitetu organizacyjnego Krakowskiego Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego. Jest również laureatem licznych nagród. W latach 2018-2021 otrzymywał Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W 2020r. otrzymał Polską Nagrodę Inteligentnego Rozwoju w kategorii Naukowiec Przyszłości, w 2017r. grant podróży Towarzystwa Fizjologicznego, w 2016r. Nagrodę Burgen Scholar Award oraz także w 2016r. Joint Cardiff/Xiamen Grant. Dr Paweł Ferdek posiada również doświadczenie redakcyjne pełniąc funkcję Młodszego Redaktora w The Journal of Physiology, redaktora gościnnego w Spotlight on the Background Actors – Physiology and Pathophysiology of Supporting, Accessory and Less Common Cell Types in the Gastrointestinal Tract. Od 2020r. jest redaktorem naukowym w The Journal of Physiology.

## 7) Wnioski

Osiągnięcie naukowe pt. „*Mechanizmy leżące u podstaw chorób trzustki zewnątrzwydzielniczej – rola sygnalizacji wapniowej i białek rodziny Bcl-2 w komórkach pęcherzykowych i stelarnych trzustki*”, a także pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr Pawła Ferdka oceniam bardzo wysoko. Dr Paweł Ferdek jest niezwykle dojrzałym pracownikiem naukowym, który konsekwentnie realizuje wytyczone cele badawcze. Eksperymenty, których był wykonawcą zostały zaprojektowane z najwyższą starannością opartą na ogromnej wiedzy i znajomości fizjologii komórki. Na szczególną uwagę zasługuje aktywna współpraca habilitanta z wiodącymi ośrodkami zagranicznymi oraz aplikowanie o granty naukowe. Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z wnioskiem o dopuszczenie dr Pawła Ferdka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Dr hab. n. med. Justyna Rybka prof. UMW

