

Poznań, dnia 7.03.2024 r.

dr hab. Zuzanna Bukowy-Bierytło

Zakład Genetyki Molekularnej i Klinicznej

IGC PAN w Poznaniu

Ocena

**dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Pana Doktora n. med. Bogdana Jakięły
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne**

Recenzja została sporządzona w oparciu o materiały dostarczone przez Przewodniczącą Rady dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego datowane na 11. stycznia 2024 r. Ocena osiągnięć Kandydata została przeprowadzona zgodnie z kryteriami wymienionymi w art. 219. ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

1. Wprowadzenie – dane o Kandydacie i przebieg pracy zawodowej

Pan dr n. med. Bogdan Jakięła uzyskał dyplom lekarza w 2000 roku uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. W roku 2008 uzyskał dyplom doktora nauk medycznych na tym samym Wydziale, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Wpływ deksametazonu na reaktywności limfocytów krwi obwodowej u chorych na ciężką i trudną astmę oskrzelową*” przygotowanej pod opieką prof. dr hab. Marka Sanaka. W 2015 roku dr n. med. Bogdan Jakięła uzyskał także dyplom specjalizacji w zakresie diagnostyki laboratoryjnej wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

Od 2004 roku dr n. med. Bogdan Jakięła współpracuje z II Katedrą Chorób Wewnętrznych im. Profesora Andrzeja Szczeklika Collegium Medicum UJ w Krakowie, początkowo jako asystent, a od 2011 r. jako adiunkt. W latach 2002-2004 był także zatrudniony jako lekarz asystent na Oddziale Klinicznym Kliniki Alergii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, a w latach 2009-2015 jako lekarz rezydent w Zakładzie Diagnostyki.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Habilitant przedstawił do recenzji osiągnięcie naukowe zatytułowane „Funkcje immunologiczne nabłonka dróg oddechowych w etiopatogenezie astmy”. W skład osiągnięcia wchodzi 6 spójnych tematycznie prac oryginalnych:

1. **Jakięła B**, Brockman-Schneider R, Amineva S, Lee WM, Gern JE. *Basal cells of differentiated bronchial epithelium are more susceptible to rhinovirus infection.* Am J Respir Cell Mol Biol. 2008;38:517-23.

2. **Jakieta B**, Gielicz A, Plutecka H, Hubalewska M, Mastalerz L, Bochenek G, Soja J, Januszek R, Musial J, Sanak M. *Eicosanoid biosynthesis during mucociliary and mucous metaplastic differentiation of bronchial epithelial cells*. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2013;106:116-23.
3. **Jakieta B**, Gielicz A, Plutecka H, Hubalewska-Mazgaj M, Mastalerz L, Bochenek G, Soja J, Januszek R, Aab A, Musial J, Akdis M, Akdis CA, Sanak M. *Th2-type cytokine-induced mucus metaplasia decreases susceptibility of human bronchial epithelium to rhinovirus infection*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014;51:229-41.
4. **Jakieta B**, Rebane A, Soja J, Bazan-Socha S, Laanesoo A, Plutecka H, Surmiak M, Sanak M, Sladek K, Bochenek G. *Remodeling of bronchial epithelium caused by asthmatic inflammation affects its response to rhinovirus infection*. Sci Rep. 2021;11:12821.
5. **Jakieta B**, Soja J, Sladek K, Przybyszowski M, Plutecka H, Gielicz A, Rebane A, Bochenek G. *Heterogeneity of lower airway inflammation in patients with NSAID-exacerbated respiratory disease*. J Allergy Clin Immunol. 2021;147:1269-1280.
6. **Jakieta B**, Soja J, Sladek K, Przybyszowski M, Plutecka H, Gielicz A, Licholai S, Aab A, Rebane A, Bochenek G. *Bronchial epithelial cell transcriptome shows endotype heterogeneity of asthma in patients with NSAID-exacerbated respiratory disease*. J Allergy Clin Immunol. 2023;151:953-965.

Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia opublikowano w prestiżowych zagranicznych czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR), przeważnie w Q1 dla swojej dyscypliny. Sumaryczny Impact Factor (IF) dla osiągnięcia wynosi 44,91, a punktacja MNiSW wynosi 619 pkt. W każdej z prac Habilitant jest pierwszym autorem, a w większości publikacji (oprócz pracy nr 5), także autorem korespondencyjnym. Na podstawie załączonych oświadczeń Habilitanta i innych współautorów prac można wysnuć wniosek, że Habilitant miał wiodący wkład w stworzenie tych prac – zarówno na etapie koncepcyjnym, eksperymentalnym, analitycznym i publikacyjnym.

W badaniach, na kanwie których powstały wymienione prace, Kandydat udowadnia, iż:

- Uszkodzony nabłonek oskrzeli jest bardziej skłonny do infekcji rinowirusami (RV), w porównaniu do nabłonka nieuszkodzonego. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, iż RV łatwiej zakażają komórki podstawne nabłonka oddechowego w porównaniu do komórek znajdujących się na powierzchni dróg oddechowych; komórki podstawne nabłonka wykazują także zwiększoną ekspresję ICAM-1, receptora, przez który większość RV (należących do tzw. grupy większej) wnika do komórek.
- Niezróżnicowane, dzielące się ludzkie komórki nabłonka oskrzeli (HBEC) uwalniają duże ilości prostaglandyn (PG) oraz epoksydów, natomiast po zróżnicowaniu komórek zwiększa się ilość mediatorów szlaku 15-lipooksygenazy (LOX). Przewlekły stan zapalny dróg oddechowych prowadzi do metaplastji komórek kubkowych, skutkując wzrostem 15-HETE oraz spadkiem poziomu PG. O ile metaplastja komórek kubkowych oraz wzrost 15-HETE są odwracalne, o tyle poziom PG pozostaje obniżony przez dłuższy czas po ustaniu stanu zapalnego. Może to sugerować negatywny wpływ cytokin na funkcjonowanie tzw. troficjnej jednostki nabłonkowo-mezenchymalnej (*ang. epithelial-mesenchymal trophic unit*) w drogach oddechowych oraz promocję przebudowy dróg oddechowych (*ang. remodeling*) pod wpływem mediatorów stanu zapalnego.
- U pacjentów z astmą, przebieg infekcji RV jak i odpowiedź wrodzona nabłonka wywołana infekcją przebiega podobnie jak w nabłonku zdrowym. RV infekuje przede wszystkim komórki rzęskowe, prowadząc do ich złuszczenia, stymuluje też wydzielanie śluzu w komórkach kubkowych. U pacjentów z astmą czynniki te mogą pogłębiać braki oczyszczania śluzowo-rzęskowego i prowadzić do zaostrzeń choroby.

- Wynik zakażenia RV u osób z astmą zależy od typu zapalenia dolnych dróg oddechowych i stopnia uszkodzenia nabłonka. W przypadku zapalenia typu 2 (astma eozynofilowa) może następować indukcja ekspresji genów przeciwwirusowych nabłonka, zmniejszając wrażliwość na wirusa, natomiast ekspozycja na czynnik wzrostu wydzielany podczas naprawy nabłonka może ułatwiać replikację wirusa i odpowiedź zapalną. W astmie mechanizmy przeciwwirusowe nie są samoistnie upośledzone, ale mogą rozwijać się w obecności niekontrolowanego zapalenia dróg oddechowych, które może występować w astmie ciężkiej, podczas zaostrzeń lub u pacjentów z niepełną kontrolą objawów.
- U pacjentów astmatycznych z nadwrażliwością na aspirynę i inne leki z grupy inhibitorów cyklooksygenazy-1 (N-ERD, z ang. *NSAID-exacerbated respiratory disease*,) zapalenie eozynofilowe oraz przewaga odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin T2 występują częściej niż u pacjentów tolerujących aspirynę (NTA, z ang. *NSAID-tolerant asthma*). Tym niemniej, endotyp astmy N-ERD jest bardziej heterogeny niż wcześniej sądzono.
- Duża część pacjentów astmatycznych nie wykazujących objawów zapalenia typu T2 (tzw. endotyp T2 niski) posiada „prozapalny” wzorzec ekspresji genów obejmujący wysoką ekspresję genów odpowiedzi wrodzonej oraz związanych z funkcją neutrofilów i limfocytów Th17. Wzorzec ten występuje częściej u chorych z najcięższą astmą, wykazujących większą obturację oskrzeli. Dla tych pacjentów zaproponowano kryterium kliniczne >150 kom/ μ l eozynofili we krwi jako granicę, powyżej której warto wprowadzić terapię lekami hamującymi mechanizmy T2.

Zaprezentowane osiągnięcie oceniam pod względem naukowym wysoko. Prace są spójne tematycznie, zostały prawidłowo zaprojektowane i zrealizowane, a sposób ich prezentacji czytelny i zrozumiały. Wyniki prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stanowią znaczący wkład merytoryczny w kompleksową charakterystykę funkcji immunologicznych nabłonka w patogenezie astmy i ich związku z ważnymi aspektami klinicznymi. Habilitant w pełni spełnia wymagania ustawy w kontekście pozytywnej oceny osiągnięcia, stanowiącego podstawę o staranie się o uzyskanie stopnia naukowego.

3. Osiągnięcia naukometryczne

Istnieją pewne rozbieżności między wykazem przygotowanym przez Habilitanta a wykazem biblioteki UJ. W wykazie biblioteki znajdują się 2 rozdziały (w monografii wydawnictwa Springer i w podręczniku), które nie zostały wykazane przez Habilitanta, a mimo wszystko suma publikacji poza osiągnięciem jest taka sama w obydwu analizach (59). Wskazuje na to, że przynajmniej 2 prace nie zostały wymienione w analizie biblioteki. Z tego powodu, poniższa analiza została przygotowana na podstawie wykazu przygotowanego przez Habilitanta w oparciu o dane bibliometryczne Biblioteki Medycznej UJ CM.

Całkowity dorobek publikacyjny dr n. med. Jakiety stanowi 59 prac, w tym 5 prac opublikowanych przed otrzymaniem stopnia doktora oraz 54 prace opublikowane po otrzymaniu tego stopnia. Obecnie sumaryczny IF wszystkich publikacji dr n. med. Jakiety wynosi 294,571, a po wyłączeniu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, 187,055.

Znakomita większość prac opublikowanych po doktoracie (51/59) to publikacje oryginalne. Poza 8 pracami, opublikowanymi w ciągu pierwszych kilku lat po uzyskaniu stopnia doktora (nr 2, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 20 z Wykazu prac), wszystkie pozostałe prace zostały opublikowane wyłącznie w renomowanych międzynarodowych czasopismach z listy JCR, w tym np. Nature Communications, Clinical and Translational Medicine, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Clinical and Experimental Allergy. Widoczny jest zatem ogromny wzrost ilościowy i jakościowy dorobku dr n. med. Jakiety po uzyskaniu stopnia doktora.

Wzrost ilości i jakości opublikowanych prac jest także skorelowany ze wzrostem ilości cytowań. Wszystkie prace dr n. med. Jakiety były do tej pory cytowane 1,448 razy (1,395 razy bez autocytowań). Wskaźnik średniej ilości cytowań na publikację (indeks Hirscha) wynosi 19, co świadczy o wysokim znaczeniu prac dr n. med. Jakiety oraz dużej rozpoznawalności tego badacza na arenie międzynarodowej.

Podsumowując, dorobek dr n. med. Jakiety jest znaczący i zdecydowanie wykracza poza ustawowe minimum. Wkład Habilitanta w rozwój nauki jest niekwestionowany. Wymiar łączny wskaźnika oddziaływania (IF), współczynnik cytacji oraz Indeks Hirscha są imponujące i godne uznania. Habilitant w pełni spełnia wymagania ustawy dotyczące znacznego wkładu w rozwój określonej dyscypliny.

4. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dwa główne kierunki zainteresowań dr. n. med. Bogdan Jakiety poza osiągnięciem to przede wszystkim regulacja immunologiczna w przewlekłych chorobach zapalnych oraz mechanizmy powstawania przebudowy dróg oddechowych u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).

W ramach pierwszego zagadnienia, dr n. med. Bogdan Jakieta prowadził badania dotyczące immunologii układowego toczenia trzewnego (SLE) oraz eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA).

W ramach drugiego kierunku zainteresowań badawczych, dr n. med. Bogdan Jakieta był współautorem publikacji dotyczących następujących zagadnień:

- Charakterystyka fizjologii fibroblastów płucnych od chorych na astmę
- Markery immunologiczne pacjentów a stopień przebudowy dróg oddechowych w astmie lub POChP
- Rola markerów immunologicznych i molekularnych w diagnostyce NERD i monitorowaniu odczulania aspiryną
- Udział komórkowych integryn w progresji zmian strukturalnych w oskrzelach u chorych na astmę
- Stres oksydacyjny w astmie oraz twardzinie układowej
- Wpływ miRNA na regulację immunologiczną komórek nabłonka dróg oddechowych

Co godne podkreślenia, wymienione powyżej badania w dużej mierze prowadzone były we współpracy z polskimi lub zagranicznymi jednostkami naukowymi (np. Oddział Kliniczny Kliniki Pulmonologii, Oddział Kliniczny Kliniki Autoimmunologii i Zaburzeń Hemostazy CM UJ, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich & Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Uniwersytet w Tartu). Dwie z tych współprac były zainicjowane przez pobyt stażowy Habilitanta w jednostce zagranicznej (np. 2006: staż na Uniwersytecie Wisconsin, 2011: staż w SIAF). Współprace te zaowocowały publikacją 24 prac pełnotekstowych (w tym 5 prac wchodzących w skład osiągnięcia), jak również wielu doniesień konferencyjnych, opublikowanych w suplementach międzynarodowych czasopism.

Po zapoznaniu się z dorobkiem naukowym Pana dr n. med. n. med. Bogdana Jakiety, obejmującym publikacje i doniesienia konferencyjne mogę stwierdzić, że są one znaczące i w pełni wystarczają do poparcia wniosku o przyznanie stopnia doktora habilitowanego. Poświadczają one także istotną aktywność naukową dr n. med. Bogdana Jakiety poza uczelnią macierzystą, zarówno w Polsce, jak i za granicą.

5. Ocena innych elementów rozwoju naukowego

Udział w projektach badawczych: Dr n. med. Bogdan Jakieta uczestniczył w realizacji wielu projektów badawczych (we wniosku wymienione 4 projekty), w tym dwukrotnie kierował projektami krajowymi związanymi z tematem osiągnięcia (MNiSW lub NCN)..

Aktywność recenzencka: dr n. med. Bogdan Jakieta aktywnie działa także jako recenzent w międzynarodowych czasopismach z listy JCR. We wniosku zamieszczony jest odnośnik do profilu Habilitanta w bazie Web of Science (ResearcherID: CAA-1861-2022), według którego Habilitant przygotował 35 recenzji (stan na dzień 29.02.2024). Ponadto, w 2015 roku, dr n. med. Bogdan Jakieta pełnił rolę eksperta w zespole NCN oceniającym wnioski o finansowanie.

Działalność dydaktyczna: Habilitant od wielu lat prowadzi zajęcia dydaktyczne na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum, zarówno dotyczące chorób wewnętrznych (propedeutyka, alergologia), jak również genetyki dla różnych kierunków (lekarski, dietetyka). Był także wykładowcą kursu „Immunologia chorób skóry” prowadzonego w Medycznym Centrum Kształcenia Podyplomowego UJ (2017-2018). W ramach współpracy z Wydziałem Biochemii Biofizyki i Biotechnologii UJ Habilitant prowadził także wykłady z diagnostyki molekularnej w ramach przedmiotu „Biotechnologia w medycynie”. Pełnił także rolę promotora pomocniczego w dwóch zakończonych przewodach doktorskich dotyczących regulacji immunologicznej w przewlekłych chorobach zapalnych.

Biorąc pod uwagę wszystkie w/w fakty mogę stwierdzić, że w czasie swojej kariery zawodowej dr n. med. Bogdan Jakieta zdobył doświadczenie w zakresie pozyskiwania funduszy na badania naukowe oraz w zakresie działań na rzecz środowiska naukowego (recenzje, wykłady, promotorstwo).

Wnioski końcowe

Na podstawie pozytywnej oceny przedstawionego osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej, stwierdzam, że dr n. med. Bogdan Jakieta spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574).

W związku z tym, mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o przyjęcie rozprawy habilitacyjnej dr. n. med. Bogdana Jakiety oraz dopuszczenie go do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

dr hab. Zuzanna Bukowy-Bierytło