

Dr hab. Katarzyna Szkudelska  
Katedra Fizjologii i Biochemii Zwierząt  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach  
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Poznań, 2017-03-17

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej  
pani dr Sylwii Wrotek, adiunkta w Zakładzie Immunologii UMK w związku z  
postępowaniem habilitacyjnym wszczętym 8 grudnia 2016 roku przez Radę Wydziału  
Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

**Ocena osiągnięcia naukowego**

Przedstawiony cykl publikacji pani dr Sylwii Wrotek pt. „Glutation jako modulator reakcji gorączkowej.” stanowiący osiągnięcie naukowe obejmuje pięć oryginalnych prac twórczych, opublikowanych w latach 2011-2017 w czasopismach indeksowanych w bazie *Journal Citation Reports*, których IF wynosił od 2.267 do 3.361 (łączy IF wynosi 14.303, liczba punktów MNiSW – 125). Ranga tych czasopism wg bazy *JCR* jest relatywnie wysoka - cztery plasują się w kwartylu Q2 (jedno z czasopism – *International Journal of Hyperthermia* równolegle także w Q1), a jedno (*Immunology Letters*) w Q3. Cztery prace z przedstawionego cyklu opublikowane w latach 2015 do 2017 mają zaledwie kilka cytowań (w większości autocytowania), co częściowo na pewno związane jest z czasem ich publikacji. Najwcześniej opublikowana praca z 2011 roku w *Journal of Physiology and Pharmacology* doczekała się na razie tylko 12 cytowań, przy czym są to w większości także autocytowania. Aktualnie nie można więc ocenić jaki odbiór międzynarodowy mają prace Habilitantki. Dr Wrotek jest pierwszym autorem wszystkich artykułów przedstawionego cyklu, ponadto jest także autorem korespondencyjnym czterech prac. Trzy spośród prac ocenianego cyklu opisują badania, na które Habilitantka otrzymała finansowanie z NCN. Udział Habilitantki w poszczególnych pracach cyklu wynosi od 70 do 80%. Prace te powstawały w niewielkich zespołach badawczych, wielkość wkładu Habilitantki nie budzi wątpliwości. Współautorzy prac złożyli oświadczenia potwierdzające udział każdego z nich w wykonaniu eksperymentów lub przygotowaniu manuskryptów. Autorka szczegółowo opisała, na czym polegał jej własny wkład pracy w prowadzone doświadczenia i analizy oraz w przygotowanie manuskryptów. Wiodący udział dr Wrotek w przygotowaniu wszystkich prac cyklu, w tym szczególnie zaangażowanie w opracowanie koncepcji badań i ich koordynacja, a także napisanie manuskryptów mają szczególne znaczenie w kontekście starań o uzyskanie samodzielności naukowej.

We wstępie autoreferatu Habilitantka przybliżyła funkcjonowanie pojęcia gorączki oraz problem utrwalonego powszechnie o niej myślenia. Wyjaśniła rolę gorączki i towarzyszących jej zmian behawioru w walce o przywrócenie równowagi organizmu zaburzonej na skutek działania czynników infekcyjnych i urazowych. Wy tłumaczyła także znaczenie konieczności indywidualnego podejścia terapeutycznego do każdego pacjenta w przypadku stosowania leków przeciwgorączkowych. Następnie krótko przybliżyła najlepiej poznany i opisany w literaturze mechanizm indukcji gorączki - indukowanej egzogenym



pirogenem - lipopolisacharydem izolowanym z *E. coli* tzw. LPS. Chcąc poprzeć hipotezę badawczą zakładającą, iż glutation jest zaangażowany w indukcję gorączki pani dr Wrotek powołała się na dane z literatury naukowej wskazujące na możliwość zaangażowania glutationu w sekrecję cytokin pirogennych, regulację głównego czynnika transkrypcyjnego zaangażowanego w regulację ich syntezy, a także regulację aktywności enzymu katalizującego syntezę prostaglandyny PGE<sub>2</sub> – jednego z głównych mediatorów reakcji gorączkowej. Z kolei chcąc podkreślić znaczenie podejmowanych badań wymieniła przypadki schorzeń, którym towarzyszy niedobór glutationu.

Na podstawie informacji zawartych w wstępie podjęcie badań uważam za uzasadnione.

W celu udowodnienia swojej hipotezy Habilitantka zastosowała związki modulujące zawartość glutationu w organizmie. W badaniach opisanych w czterech pracach wykorzystywała szczury, u których wywoływała gorączkę przy pomocy iniekcji LPS lub terpentyny. W piątej pracy opisała doświadczenie z wykorzystaniem szczurów w zaawansowanym wieku, u których z założenia zawartość glutationu miała być obniżona.

Cykl prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe Habilitantki otwiera artykuł pt.: „Antipiretic activity of N-acetylcysteine” (*Journal of Physiology and Pharmacology*), w którym Autorka wykorzystując do badań szczury, analizowała działanie aminokwasu - N-acetylocysteiny (NAC), na gorączkę wywołaną dwoma pirogenami: podanym dootrzewnowo bakteryjnym lipopolisacharydem (LPS) oraz podaną podskórną terpentyną. Jak opisuje Autorka – NAC posiada właściwości mukolityczne i przeciwzapalne i jest od dawna stosowana w leczeniu infekcji dróg oddechowych. Ponadto NAC jako prekursor glutationu działa korzystnie w stanach patologicznych, w których pojawia się niedobór tego tripeptydu, np. w cukrzycy, chorobie Alzheimera, nowotworze jelita grubego, czy AIDS, a także w stanach niedoboru glutationu towarzyszącemu poważnym uszkodzeniom wątroby spowodowanym skutkami podawania niektórych środków przeciwgorączkowych np. acetoaminofenu. W roku publikacji wyników badań Habilitantki nie było jeszcze znane działanie NAC na gorączkę.

Habilitantka wykazała w doświadczeniu, że NAC posiada właściwości przeciwgorączkowe u szczurów, którym podano LPS i u tych, którym podano terpentynę. NAC łagodziła ponadto spadek aktywności motorycznej zwierząt po podaniu obu pirogenów. Zaobserwowano jednak inne działanie aminokwasu na ubytek masy ciała u szczurów, którym podano LPS (brak reakcji) i tych, którym podano terpentynę (ograniczenie ubytku masy), sugerując inny mechanizm warunkujący ten efekt w obu modelach gorączki. Próbuąc wyjaśnić przyczynę przeciwgorączkowego działania badanego związku Autorka powołała się na dane wskazujące możliwość oddziaływania NAC na aktywność NFκβ - czynnika transkrypcyjnego mającego decydujące znaczenie w regulacji ekspresji genów czynników prozapalnych (którego aktywność jest zwiększona pod wpływem LPS), a także na informacje potwierdzające hamujący wpływ NAC na ekspresję cytokin - TNF-α, IL-1β i IL-6 na poziome mRNA i białka. Autorka wskazała ponadto możliwość ograniczenia gorączki wywołanej przez LPS (ale nie przez terpentynę) poprzez oddziaływanie NAC na aktywność neuronalnej i indukowanej syntazy NO (nNOS i iNOS) – enzymów, które także mogą być zaangażowane w indukcję gorączki po podaniu LPS.



Szkoda, że wyjaśnienia dotyczące mechanizmów działania NAC zaproponowane przez Autorkę pozostały jedynie spekulacjami, ponieważ sama nie przeprowadziła żadnych potwierdzających je analiz. Ponadto obejmując cykl publikacji wspólnym tytułem „Glutation jako modulator reakcji gorączkowej”, a także wskazując w umieszczonej w autoreferacie hipotezie badawczej dla cyklu, że glutation jest zaangażowany w indukcję reakcji gorączkowej Habilitantka powinna sformułować inny tytuł cyklu. W artykule nie wskazała bowiem ani razu na to, że obserwowane efekty działania NAC na gorączkę mogły być skutkiem podwyższenia ilości glutationu w organizmach zwierząt. Zawartość glutationu w tkankach, czy komórkach, nie została oznaczona. Habilitantka, opisując możliwość działania NAC na regulację gorączki, powoływała się na informacje o jej bezpośrednich efektach, w żadnym miejscu nie akcentując roli glutationu. W autoreferacie Habilitantka, pisząc, że istnieją naukowe przesłanki sugerujące, iż glutation może być zaangażowany w regulację indukcji gorączki zacytowała pracę Haddad i wsp. z 2001 roku (cytowania tego nie ma w pierwszym artykule cyklu). W pracy tej (strona 1002, wykres 6) można znaleźć dowód świadczący, że hamujący wpływ NAC na sekrecję cytokin prozapalnych może być niezależny od jej roli jako prekursora glutationu.

Próba wyjaśnienia niektórych aspektów przeciwgorączkowego działania NAC podjęta została przez Habilitantkę w pracy pt.: “N-acetyl-L-cysteine exacerbates generation of IL-10 in cells stimulated with endotoxin *in vitro* and produces antipyresis via IL-10 dependent pathway *in vivo*.” (*Immunology Letters*). Autorka podkreśliła ważną rolę w regulacji gorączki w organizmie endogennych związków antypirogennych m.in. antypirogennych cytokin, do których należy przeciwwzapalna cytokina - IL-10 hamująca m.in. indukowaną LPS produkcję cytokin TNF $\alpha$ , IL-6 oraz IL-1 $\beta$ , a także hamująca ekspresję cyklooksyzogenazy 2 (COX-2), i w konsekwencji produkcję PGE $_2$ . Habilitantka postawiła więc hipotezę, że przeciwgorączkowy efekt działania NAC może być następstwem uaktywnienia antypirogennej IL-10. Podobnie jak w pierwszej pracy cyklu, wspominając o zaletach medycznego stosowania NAC, podkreśliła m.in. jej korzystny wpływ w łagodzeniu poważnych uszkodzeń wątroby spowodowanych obniżeniem zawartości glutationu. Ponadto zwróciła uwagę na możliwość regulacji przez glutation sekrecji cytokin, również tych zaangażowanych w indukcję procesów zapalnych i gorączki.

W celu weryfikacji hipotezy badawczej Autorka wykonała doświadczenia *in vitro* wykorzystując wyizolowane z krwi komórki jednojądrzaste (PBMC). Przeprowadziła ich preinkubację z NAC oraz z egzogennym pirogenem - LPS. Po inkubacji metodą immunoenzymatyczną wykazała istotne zmniejszenie stężenia prostaglandyny PGE $_2$  w buforze oraz zwiększenie IL-10. Następnie przeprowadziła eksperyment *in vivo* z wykorzystaniem szczurów. Po iniekcji dootrzewnowej NAC oraz przeciwciał przeciwko IL-10 podawała zwierzętom LPS i rejestrowała zmianę temperatury wykorzystując zestaw do biotelemetrii. Przeciwciała przeciwko IL-10 ograniczały przeciwgorączkowe działanie NAC. Habilitantka udowodniła, że IL-10 może być jednym z czynników, poprzez które NAC ogranicza indukowaną przez LPS gorączkę u szczurów. W dyskusji zwróciła uwagę, że możliwości sposobu regulacji gorączki mogło być jednak więcej.

Uzupełnienie badań w doświadczeniach dotyczących działania NAC (opisanych w obu publikacjach cyklu) mogłyby dodatkowo stanowić np. analiza NF $\kappa$ B, a także zawartości



cytokin oraz PGE<sub>2</sub> i aktywności enzymów zaangażowanych w metabolizm PGE<sub>2</sub> w podwzgórzu.

Podobnie jak w pierwszej pracy ocenianego cyklu, w drugiej publikacji również nie wykonano analiz zawartości glutationu, które pozwoliłyby na stwierdzenie, czy efekt działania NAC jest bezpośredni, czy też związany jest ze zwiększeniem puli glutationu. Pewną dodatkową informacją byłaby analiza zawartości obu form glutationu – zredukowanej (GSH) i utlenionej (GSSH) – wiadomo bowiem, że w indukcję procesów zapalnych mogą być zaangażowane reaktywne formy tlenu (ROS). Dodatkowych informacji na temat mechanizmu działania NAC dostarczyłoby n.p. wykonanie *in vitro* jednoczesnej inkubacji komórek PBMC z obniżającą pulę GSH sulfoksyminą butioniny (BSO) oraz NAC i oznaczenie w buforze cytokin pirogennych.

W autoreferacie Habilitantka nie wyjaśniła jasno, w jaki sposób wyniki dotyczące hamującego działania NAC na gorączkę zainspirowały ją, aby w dalszej części badań określić wpływ na ten proces niedoboru glutationu w organizmie. Dowiadujemy się jednakże o znaczeniu jednego ze związków - BSO jako związku obniżającego stężenie glutationu stosowanego u pacjentów onkologicznych m.in. w celu uwrażliwienia ich na terapię. Autorka wyjaśniła, że potencjalne działanie regulacyjne BSO na gorączkę jest istotne u pacjentów onkologicznych, ponieważ wystąpienie gorączki infekcyjnej zwiększa ich szanse na powrót do zdrowia.

Prace, w których analizowano wpływ niedoboru glutationu na gorączkę noszą tytuły: "Glutathione deficiency attenuates endotoxic fever in rats." (*International Journal of Hyperthermia*) – praca nr 3 oraz "Buthionine sulfoximine, a glutathione depletor, attenuates endotoxic fever and reduces IL-1 $\beta$  and IL-6 level in rats." (*Cytokine*) – praca nr 4. Doświadczenia opisane w obu artykułach były częścią projektu finansowanego przez NCN. Habilitantka badała efekty działania u szczurów dwóch związków obniżających w organizmach ilość glutationu na regulację gorączki. Pierwszym ze związków był foron (trzecia praca) – zwiększający eliminację glutationu z organizmu poprzez jego enzymatyczną koniugację w wątrobie i wydalanie z żółcią, a drugim – sulfoksymina butioniny (czwarta praca) hamująca aktywność kluczowego enzymu w syntezie tripeptydu - syntetazy  $\gamma$ -glutamylu-cysteiny. Jak dowiadujemy się z autoreferatu Dr Wrotek przyjęła założenie, że jeżeli glutation jest istotny dla przebiegu gorączki, to niezależnie od tego, w jaki sposób dojdzie do obniżenia stężenia glutationu obserwowane efekty jego działania powinny być podobne. Moim zdaniem, chociaż foron i BSO obniżają pulę glutationu, to nie wiadomo jednak na pewno, czy we wszystkich tkankach w takim samym zakresie. Oba związki obniżające glutation podawane były zwierzętom w postaci iniekcji dootrzewnowej na dwie godziny przed podaniem LPS. Chcąc sprawdzić jaki wpływ wywołały na ilość glutationu w organizmie, Habilitantka pobierała od zwierząt wątrobę 3 godziny po podaniu LPS (praca 3) lub śledzionę 4 i 7 godzin po podaniu LPS (praca 4) i oznaczała w tych narządach zawartość glutationu. W autoreferacie nie wytłumaczono jednak, dlaczego glutation oznaczono w różnych narządach. W czwartej pracy cyklu, Autorka wyjaśniła, że oznaczała glutation w śledzionie, ze względu na to, iż jest ona największym obwodowym narządem limfatycznym, który pełni ważną rolę we wrodzonej i nabytej reakcji immunologicznej w odpowiedzi na endotoksyny bakteryjne, a ponadto w komórkach jednojądrzastych śledziony syntetyzowane są cytokiny pirogenne. Dlatego więc w pracy 3 ilość glutationu była oznaczona w wątrobie,



skoro do indukcji gorączki stosowano ten sam czynnik (LPS)? Kiedy porównamy w obu pracach wykresy przedstawiające zawartość glutationu widzimy, że w wątrobie LPS nie powodował zmian zawartości tripeptydu w stosunku do grupy kontrolnej (praca 3), natomiast kiedy parametr ten oznaczany był w śledzionie (praca 4) widoczne było znaczące obniżenie puli glutationu po 4 i 7h od podania LPS. W autoreferacie Habilitantka powinna wyjaśnić, dlaczego zawartość glutationu w obu narządach była inna pod wpływem LPS w stosunku do grupy kontrolnej. Biorąc pod uwagę charakter doświadczeń wydaje się, że lepszym rozwiązaniem było oznaczenie zawartości glutationu w komórkach wydzielających cytokiny pirogenne, a jego oznaczenie w śledzionie było z pewnością bardziej adekwatne niż w wątrobie. Ponadto, podanie szczurom związków obniżających w organizmie pulę glutationu, może wiązać się ze zmianą równowagi oksydoredukcyjnej i uszkodzeniami tkanek dlatego można było wykonać oznaczenia obu form glutationu – zredukowanej i utlenionej lub chociażby niebiałkowych grup SH.

W obu doświadczeniach, niezależnie od sposobu obniżenia glutationu w organizmach zwierząt, zaobserwowano istotne obniżenie temperatury ciała, co udokumentowano na wykresach.

W przypadku doświadczenia, w którym czynnikiem ograniczającym zawartość glutationu był foron, Habilitantka - oprócz wpływu glutationu na temperaturę ciała - określała związek obserwowanych zmian z regulacją stężenia TNF $\alpha$ . Wzięła przy tym pod uwagę doniesienia wskazujące, że w przypadku makrofagów traktowanych LPS, glutation jest szczególnie zaangażowany w regulację sekrecji TNF $\alpha$  oraz, że TNF $\alpha$  jest jedną z najwcześniej wydzielanych cytokin podczas gorączki indukowanej przez LPS. Zmierzyła jego stężenie we krwi, a także wykonała eksperyment, w którym wykorzystwała grupę zwierząt z wywołaną gorączką i obniżoną zawartością glutationu w celu podania im rekombinowanego szczurzego TNF $\alpha$ , aby przekonać się, czy zmieni to reakcję gorączkową. Stężenie cytokiny w osoczu krwi było znacząco obniżone u zwierząt z indukowaną gorączką, którym podawano foron. Autorka, powołując się na dane wskazujące, że synteza TNF $\alpha$  pod wpływem LPS jest wrażliwa na status oksydoredukcyjny i wymaga zaangażowania ścieżek sygnałowych regulowanych z udziałem glutationu stwierdziła, że obserwowane w jej doświadczeniu zmniejszone stężenie TNF $\alpha$  jest prawdopodobnie związane z niedoborem tripeptydu. Podanie rekombinowanego TNF $\alpha$  zwierzętom skutkowało częściowym zniesieniem ograniczającego działania foronu na gorączkę wywołaną przez LPS, co potwierdziło, że ta cytokina w pewnym stopniu była w ten proces zaangażowana.

Zmiany temperatury ciała zwierząt opisane w publikacji stanowiącej trzecią pozycję cyklu, przedstawiono na dwóch wykresach – przy czym większość wyników powtarza się – różnica polega na tym, że jeden z wykresów przedstawia dodatkowo zależność gorączki przy niedoborze glutationu od rekombinowanego TNF $\alpha$ . Wystarczyłby jeden wykres ilustrujący przebieg gorączki we wszystkich grupach.

Obserwowane ograniczenie gorączki po obniżeniu puli glutationu u szczurów w doświadczeniach opisanych w pracy 3 i 4 przedstawionego cyklu wydaje się być kontrowersyjne, co również podkreśliła Habilitantka - stres oksydacyjny towarzyszący obniżeniu glutationu jest pogłębiony po podaniu LPS, co powinno spowodować wzrost sekrecji cytokin pirogennych i gorączki - efekt był jednak przeciwny – gorączka zmniejszyła się. Habilitantka, próbując wyjaśnić przyczynę obniżenia gorączki pod wpływem dwóch



związków zmniejszających ilość glutationu - foronu i BSO u szczurów, podała następujące możliwości:

- regulację przez glutation aktywności NFκβ,
- indukcję aktywności oksygenazy hemowej (HO-1) przez niedobór glutationu, czego następstwem może być ograniczenie stężenia TNFα i IL-6,
- brak aktywności syntazy prostaglandynowej mPGES-1 przy niedoborze glutationu.

Wyjaśnienia Habilitantki w tym zakresie pozostają niestety w przypadku obu doświadczeń jedynie nie potwierdzonymi przypuszczeniami, co sprawia wrażenie, że badania nie zostały dokończone.

W doświadczeniu opisanym w pracy 4, oprócz określenia wpływu BSO na reakcję gorączkową indukowaną przez LPS, Habilitantka zdecydowała się ponadto zbadać stężenie cytokin IL-6 i IL-1β w osoczu krwi szczurów, a także ich ekspresję na poziomie mRNA po 4 i 7 godzinach od podania LPS. W toku doświadczenia stwierdziła ograniczenie ich stężenia w osoczu oraz ekspresji ich genów, przy czym odnotowała, że zmiany te różniły się intensywnością oraz czasem wystąpienia i pozwoliły m.in. na stwierdzenie, że hamowanie gorączki po podaniu BSO związane jest początkowo z ograniczeniem stężenia IL-6, później IL-1β. Wykazała ponadto zależność zmian stężenia analizowanych cytokin od ekspresji ich genów na poziomie mRNA. Dzięki przeprowadzeniu tej części badań uzyskała więc dodatkowe informacje – obniżenie temperatury u szczurów spowodowane iniekcją BSO powodowało czasowe zróżnicowanie ekspresji i stężenia badanych cytokin. Różnice w ekspresji udowodniły także, że działanie BSO nie jest związane wyłącznie ze zmianą regulacji sekrecji i stężenia cytokin. W tym miejscu pragnę podkreślić znaczenie stosowanego w doświadczeniach zestawu do biotelemetrii umożliwiającego precyzyjne rejestrowanie temperatury ciała zwierząt w różnych punktach czasowych (a także ich ruchu), stwarzającego szerokie możliwości badania m.in. gorączki wywołanej różnymi czynnikami pirogennymi i mającej różny przebieg. Znajomość obsługi aparatury i możliwości jej wykorzystania jest niewątpliwie cenną umiejętnością nabytą przez Habilitantkę. Biotelemetria wymagała ponadto od dr Wrotek odpowiedniego przygotowania zwierząt. Należało wykonać zabieg chirurgiczny w celu wszczepienia wrażliwych na temperaturę transponderów do biotelemetrii oraz wyselekcjonować takie zwierzęta, które charakteryzują się regularnym i stabilnym wzrostem masy ciała.

W obu doświadczeniach (praca 3 i 4) gorączka była wywoływana przez LPS i w obu stosowano związki obniżające pulę glutationu w organizmie. Nie jest jednak jasne, dlaczego w jednym doświadczeniu Autorka analizowała w osoczu tylko stężenie TNFα, a w drugim IL-6 i IL-1β oraz dlaczego badała ekspresję IL-6 i IL-1β, a nie analizowała ekspresji TNFα. Uważam, że zważywszy na podobieństwo działania czynników doświadczalnych na zawartość glutationu i wykorzystanie tego samego pirogeny należało w obu doświadczeniach wykonać oznaczenia tych samych cytokin oraz ich ekspresję, albo przynajmniej wyjaśnić tę rozbieżność w autoreferacie.

Cykl publikacji Habilitantki zamyka pozycja pt.: "LPS alters pattern of sickness behavior but does not affect glutathione level in aged male rats." (*Biogerontology*). Podobnie jak w przypadku dwóch poprzednich prac cyklu, doświadczenia opisane w tej pracy były również częścią projektu, który otrzymał finansowanie z NCN i którego kierownikiem była Autorka. Poszukując modelu endogennego niedoboru glutationu, dr Wrotek zdecydowała się



wykorzystała szczury w zaawansowanym wieku – 24 miesiące, i wybrała te spośród nich, które nie wykazywały ubytku masy, ani zmian w dobowym rozkładzie temperatury ciała i aktywności motorycznej i u których ilość leukocytów mieściła się w normie. Wykorzystując LPS wywoływała stan zapalny, a następnie oznaczała zawartość glutationu (w wątrobie), stężenie IL-6 we krwi oraz temperaturę ciała i aktywność motoryczną zwierząt. Pomimo tego, że starzenie organizmu może wiązać się z obniżeniem puli glutationu, w doświadczeniu dr Wrotek nie obserwowano istotnej różnicy w zawartości glutationu w wątrobie u starzejących się szczurów w porównaniu do zwierząt młodych. Nie ma jednak pewności, że w innych narządach, czy komórkach np. komórkach jednojądrzastych krwi, zawartość glutationu u starszych zwierząt też się nie zmieniła.

Fizjologiczna temperatura ciała była obniżona u starszych zwierząt. Po wywołaniu gorączki temperatura ciała starszych osobników była również mniejsza niż w grupie zwierząt młodych, a aktywność motoryczna osłabiona. Nie zaproponowano jednak wyjaśnienia, co mogło być przyczyną tego efektu, skoro nie było to wynikiem zmian puli glutationu w organizmie. Stężenie IL-6 we krwi w obu grupach zwierząt z wywołaną gorączką uległo zwiększeniu, ale między grupami nie było różnic istotnych statystycznie, zatem wykazano brak związku obniżenia temperatury starszych szczurów z aktywnością IL-6.

#### Podsumowanie:

1. Osiągnięcie naukowe ma stanowić znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej. Habilitantka opublikowała 5 oryginalnych prac w czasopismach indeksowanych w JCR i była w tych pracach wiodącym autorem. Prace zawierają elementy nowatorskie - Autorka udowodniła, że badane przez nią związki, a także zaawansowany wiek ograniczają gorączkę endotoksynową (w przypadku NAC także aseptyczną) u szczurów i mogą modyfikować funkcje motoryczne. Dotychczas nie badano działania tych związków na regulację gorączki endotoksynowej. Dr Wrotek potwierdziła ponadto, że opisanym zmianom temperatury towarzyszy zmiana stężenia i ekspresji niektórych cytokin i, że działanie niektórych z nich jest nieodzowne dla wystąpienia gorączki. Część obserwowanych zmian mogła być związana ze zmianą zawartości glutationu w organizmach zwierząt za pośrednictwem tych związków.
2. Trudno zgodzić się z twierdzeniem zamieszczonym w podsumowaniu osiągnięcia w autoreferacie, że Habilitantka zbadała mechanizm molekularny leżący u podstaw zjawiska znacznego zahamowania gorączki przez zaburzenie homeostazy glutationu spowodowane czynnikami farmakologicznymi. Chcąc je wyjaśnić, w publikacjach powoływała się na literaturę, na podstawie której wytypowała możliwe mechanizmy jednak sama nie podjęła próby ich zbadania. Uważam, że szczególnie interesujące byłoby wykonanie eksperymentów, które wyjaśniłyby szlaki, poprzez które związki zmniejszające pulę glutationu - foron i BSO obniżały gorączkę endotoksynową. Ponadto dr Wrotek posiada odpowiedni warsztat badawczy by swoje badania poszerzyć.



3. Stawiając tezę, że glutation jest istotny dla indukcji i przebiegu gorączki Habilitantka podjęła badania gorączki indukowanej przez LPS lub terpentynę z wykorzystaniem związków zmieniających jego ilość w organizmie. W przypadku dwóch pierwszych prac, gdzie czynnikiem doświadczalnym była NAC, nie zbadano jednak zawartości glutationu po podaniu aminokwasu, nie można więc twierdzić, że obserwowane zmiany były wynikiem zwiększenia jego puli w organizmie. Pewne jest to, że były efektem działania NAC. W takiej sytuacji tytuł nadany cyklowi prac stanowiących szczególne osiągnięcie nie jest odpowiedni.

W przypadku pracy 3 i 4 zawartość glutationu została oznaczona, ale w obu przypadkach w innych tkankach. Uważam, że oznaczenia należało wykonać w tych samych tkankach lub komórkach, najlepiej takich, które są głównym źródłem cytokin pirogennych.

4. Nie można zaprzeczyć, że prace wchodzące w skład cyklu są całkiem dobrze opublikowane. Moim zdaniem jednak wyniki prac 1 i 2 można było zamieścić w jednej publikacji, podobnie jak wyniki prac 3 i 4 w drugiej, zwłaszcza, że jest to uzasadnione tematycznie - w pracach tych działanie czynników doświadczalnych miało wywołać podobny efekt na zawartość glutationu w organizmie. Po dokładniejszym zbadaniu mechanizmów leżących u podłoża obserwowanych efektów można by opublikować bardziej wartościowe prace, które z pewnością spotkałyby się w przyszłości z większą percepcją w środowisku naukowym.

### Ocena istotnej aktywności naukowej

#### Aktywność naukowa przed obroną pracy doktorskiej

Wczesne lata aktywności naukowej Habilitantka poświęciła badaniom z zakresu biotechnologii roślin. W Zakładzie Biochemii Instytutu Biologii Ogólnej i Molekularnej UMK w Toruniu, dr Wrotek wykonywała pracę magisterską, której celem było otrzymanie i charakterystyka białka enzymu regulującego jedną z roślinnych auksyn, a następnie poszukiwanie tego białka w innych tkankach roślinnych. Pracę magisterską obroniła w 2000 roku otrzymując tytuł magistra biologii. Po uzyskaniu tytułu magistra, badania Habilitantki skoncentrowane były na identyfikacji roślinnego homologu przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) i stały się podstawą przygotowania dysertacji doktorskiej. Badania dr Wrotek wykluczyły istnienie takiego homologu w roślinach – ich wyniki zostały opublikowane, a ponadto Habilitantka opublikowała jeszcze pracę przeglądową będącą podsumowaniem wiedzy dotyczącej izolowanych z roślin peptydów podobnych do ANP, także ich funkcji w roślinach jak i badań nad funkcją peptydów ANP pochodzących od zwierząt u roślin. Oba artykuły ukazały się już po obronie pracy doktorskiej i w obu dr Wrotek była pierwszym autorem.

Równolegle Habilitantka była współwykonawcą innych badań związanych z biologią molekularną roślin dotyczących opracowania nowej procedury regeneracji *Pharbitis nil* z tkanek wegetatywnych oraz poszukiwania genów za nią odpowiedzialnych. Te badania zaowocowały dwoma publikacjami – Habilitantka była pierwszym autorem jednej z nich, a ponadto była współautorem sekwencji mRNA zdeponowanej w Banku Genów NCBI.



Zważywszy krótki czas realizacji pracy doktorskiej oraz wzięwszy pod uwagę wczesny etap rozwoju naukowego, aktywność Habilitantki z tego okresu oceniam dobrze – szkoda tylko, że wyników nie opublikowano w indeksowanym czasopiśmie.

#### Aktywność naukowa po obronie pracy doktorskiej

Po obronie pracy doktorskiej Habilitantka zmieniła obszar swoich zainteresowań naukowych - i w 2004 roku, jako asystent, a od 2006 roku jako adiunkt, podjęła pracę w Zakładzie Immunologii macierzystej uczelni, gdzie skoncentrowała się na badaniach dotyczących różnych aspektów regulacji gorączki i stanu zapalnego, w tym także regulacji gorączki u chorych na raka oraz w zwierzęcych modelach chorób neurologicznych. W nowym obszarze badawczym opublikowała dotychczas łącznie 15 artykułów poza tymi, które stanowią główne osiągnięcie, w tym 12 z listy JCR.

Dwa lata po rozpoczęciu nowej działalności w 2006 roku wraz ze swoim mistrzem, profesorem dr hab. Wiesławem Kozakiem opublikowała pracę w czasopiśmie *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology* (13). Została ona wyróżniona przez Biomedical Library. W mojej opinii należy ona do najlepszych w jej dorobku, chociaż wkład Habilitantki w jej powstanie nie przekraczał 30%. Jednakże dr Wrotek brała udział nie tylko w eksperymentach, ale także analizie wyników, przygotowaniu rycin i pisaniu manuskryptu. Praca cytowana dotychczas 32 razy dotyczyła charakterystyki zdolności syntetycznego dinukleotydu - CpG-DNA do indukcji gorączki u myszy (użyto go zamiast CpG-DNA bakteryjnego), a także mechanizmu jej indukcji i porównaniu z gorączką wywoływaną przez LPS. Syntetyczny pirogen bakteryjny wywoływał gorączkę u myszy. Wykorzystując zwierzęta pozbawione genu IL-6, stwierdzono, że działanie nowego pirogeny jest częściowo zależne od IL-6. Doświadczenia na zwierzętach pozbawionych NF- $\kappa$ B wykazały, że jego działanie jest związane z aktywacją tego czynnika, podobnie jak działanie LPS. Z kolei badania z wykorzystaniem myszy, którym podano inhibitor kinazy I- $\kappa$ B jak i myszy z mutacją w genie receptora Toll-like 4 wykazały aktywację innych szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej przez oba porównywane pirogeny, natomiast doświadczenie z farmakologicznymi inhibitorami aktywności cyklooksygenaz w obu przypadkach gorączki potwierdziło zależność wystąpienia gorączki od prostaglandyn. Podejście badawcze w tym eksperymencie było wyjątkowo przemyślane i kompleksowe, co pozwoliło na uzyskanie wyjaśnienia mechanizmu działania nowego pirogeny.

Ponadto w dorobku Habilitantki należy docenić drugą z wyróżnionych przez Biomedical Library prac, opublikowaną w *Journal of Physiology and Pharmacology* (14). Była ona zwińczeniem projektu finansowanego przez Komisję Europejską, którego dr Wrotek była wykonawcą. Wykazano w niej, że hipoksja u myszy wywołuje obniżenie gorączki oraz zmianę behawioru zwierząt wyrażającą się zmniejszonym apetytem i aktywnością motoryczną, przy czym również dobrze scharakteryzowano mechanizm tych efektów.

Spśród innych prac uwagę zwracają te, w których Habilitantka była pierwszym autorem i w których jej wkład był bardzo wysoki (70-80%), a ponadto obejmował stworzenie koncepcji, przeprowadzenie badań i analiz oraz napisanie manuskryptu. W dorobku dr Wrotek są 4 takie prace – dwie oryginalne i dwie przeglądowe – niewiele, zważywszy na stopień, o który się ubiega.



Najstarsza praca (20) opublikowana w czasopiśmie spoza JCR – *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* w 2009 roku to praca, w której podsumowano zebrane przez Habilitantkę i współautorów dane dotyczące występowania gorączki w czasie infekcji u polskich pacjentów chorujących na raka. Przeprowadzając ankiety u 355 cierpiących na raka i 244 bez raka stwierdzono, że u chorych na raka znacznie rzadziej pojawia się gorączka w czasie infekcji, ponadto znacznie rzadziej chorują oni na alergię. Praca nie była całkiem nowatorska, ale potwierdziła dawno odkrytą zależność u polskich pacjentów.

Kolejna praca opublikowana w *Pharmacotherapy* (21) w 2011 roku to praca przeglądowa podejmująca ważną tematykę gorączki u pacjentów po udarze. Publikacja ta była efektem współpracy, którą dr Wrotek nawiązała podczas stażu naukowego na Athens University (USA). W pracy zasygnalizowano trudny problem walki z gorączką u pacjentów po udarze, opisano mechanizm jej indukcji, znaczenie i sposoby zmniejszania. Spośród prac przeglądowych pani Sylwii ta najbardziej mnie zainteresowała i uważam, że dla przyszłych lekarzy może stanowić istotną pozycję porządkującą wiedzę. Szkoda, że dr Wrotek nie wykorzystwała w pełni możliwości, jakie dało jej odbycie półrocznego stażu na Athens University, podczas którego nauczyła się techniki indukcji niedokrwiennego udaru mózgu. Umiejętności te powinny zostać wykorzystane w praktyce i zaowocować pracami oryginalnymi.

Druga z prac przeglądowych opublikowana w 2014 roku w czasopiśmie: *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (24) to podsumowanie literatury dotyczącej immunomodulujących właściwości szeregu stosowanych w onkologii preparatów z jemioli oraz o zaburzeń, w których ich stosowanie przynosi najlepsze efekty. W pracy zawarto także informacje dotyczące zmian regulacji układu immunologicznego towarzyszących rozwojowi nowotworów.

Praca opublikowana w 2014 w *Autoimmunity* (22) poświęcona została zjawisku zaburzeń temperatury ciała w stwardnieniu rozsianym o podłożu autoimmunologicznym w szczurzym modelu tego schorzenia (w autoreferacie w dwóch miejscach błąd: „*experimental allergic* (zamiast *atoimmune*) *encephalitis*”). Jest to jedyna praca eksperymentalna w dorobku Habilitantki opublikowana w czasopiśmie z JCR (poza głównym osiągnięciem), w którym jest ona wiodącym autorem. Wykazała w niej m.in. wzrost temperatury ciała zwierząt przed wystąpieniem pierwszych symptomów choroby. Odkryta prawidłowość pozwala uznać to zjawisko, jako występujące najwcześniej, za pierwszy wskaźnik pojawienia się choroby w modelu zwierzęcym. Biorąc pod uwagę skąpe informacje co do przyczyn zaburzeń termoregulacji w stwardnieniu rozsianym dr Wrotek, dysponując systemem do biotelemetrii oraz znając technikę wywoływania SM u zwierząt laboratoryjnych mogłaby znacznie rozszerzyć swoje badania, by to zjawisko wyjaśnić.

Podsumowując, całkowity dorobek Habilitantki obejmuje łącznie 24 prace, a 17 spośród nich opublikowano w czasopismach indeksowanych w JCR, których sumaryczny IF wynosi 39.795 (w tym 7 prac z IF do 2.5, 6 prac z IF między 2.5 a 3.0 oraz 4 prace z IF powyżej 3.0). Po odjęciu prac zaliczonych do cyklu stanowiącego szczególne osiągnięcie, ilość indeksowanych prac stanowiących pozostały dorobek wynosi 12 i wszystkie zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora. Całkowita ilość cytowań prac z udziałem Habilitantki wg bazy Web of Science wynosi 86, bez autocytowań - 61, a indeks Hirscha - 5 (stan na 2017-03-09).



12 prac stanowiących pozostały dorobek w czasopismach indeksowanych w JCR (w tym 3 artykuły przeglądowe) to prace, które pomimo tego, że były całkiem dobrze opublikowane spotkały się z niskim zainteresowaniem środowiska naukowego i były cytowane tylko 45 razy. Chociaż należy zauważyć, że może to częściowo wynikać z faktu, że większość z nich opublikowana została w latach 2011-2015, kiedy to aktywność naukowa dr Wrotek wyraźnie się zwiększyła. Niestety w latach 2007-2010 Habilitantka nie opublikowała żadnej pracy indeksowanej w JCR (w tym czasie ukazała się tylko jedna praca pochodząca spoza bazy JCR). Dr Wrotek była tylko 3 razy pierwszym autorem publikacji z tej części dorobku i w tych pracach jej udział był wysoki - wynosił raz 70% i dwa razy 80%. W pozostałych 9 pracach zaangażowanie dr Wrotek było dużo mniejsze i mieściło się w granicach 5-30 %. Samodzielny pracownik naukowy powinien legitymować się dorobkiem, który nie musi być wielki pod względem ilościowym - szczególnie istotna jest jakość publikowanych prac. Jednym z mierników tej jakości jest prestiż czasopisma, w którym publikuje się artykuł, a drugim, moim zdaniem bardzo ważnym, jest odbiór międzynarodowy pracy naukowej, mierzony liczbą cytowań. W tym zakresie dorobek Habilitantki jest, jak na razie, bardzo skromny, tylko dwie najstarsze prace, wyłączony należące do cyklu, mają 10 lub więcej cytowań (Web of Science).

W skład dorobku wchodzi ponadto 7 prac, których nie opublikowano w czasopismach indeksowanych w JCR (w tym 2 artykuły przeglądowe), więc ich odbiór w środowisku naukowym jest ograniczony. Dwie spośród tych prac opublikowano przed uzyskaniem przez dr Wrotek stopnia doktora. Jako pierwszy autor Habilitantka pojawia się w publikacjach 4 razy i w tych pracach jej wkład wynosi 80%, w pozostałych nie przekracza 30%. Spośród publikacji składających się na tę część dorobku trzy dotyczą obecnego obszaru jej naukowych zainteresowań.

Ważnym kryterium oceny pracownika naukowego, który pragnie uzyskać samodzielność jest kierowanie projektami badawczymi. Dr Wrotek jest kierownikiem jednego takiego projektu - nad rolą niskiego poziomu glutationu w regulacji gorączki i stanu zapalnego finansowanego przez NCN (2013-2017), którego rezultatem są trzy spośród prac wchodzących w skład jej osiągnięcia naukowego. Była także wykonawcą innego projektu finansowanego przez NCN, którego tematyka dotyczyła preferencji termicznych w odpowiedzi na infekcję u zwierząt bezkręgowych (2009-2012) i wspólnie z kierownikiem grantu opublikowała pracę oryginalną opisującą to zjawisko.

W latach 2005-2007 Habilitantka była wykonawcą w granie przyznanym przez Komisję Europejską na badania nad homeostazą w czasie gorączki i procesu zapalnego, w ramach którego uczestniczyła w badaniach nad hipoksją u szczurów, czego efektem była dobra i wyróżniona publikacja z jej udziałem.

Udział dr Wrotek dwóch grantach finansowanych w USA – jednym przez National Institute of Health (2009-2014) oraz wewnętrznym grantem Veterans Affairs Hospital (2006-2010) (oba przyznane dr Susan Fagan) – związany był najprawdopodobniej (ponieważ wspominając o stażu w autoreferacie dr Wrotek nie wymieniła tych projektów) z badaniami gorączki u pacjentów po udarze mózgu – ukazała się jedna wspólna praca przeglądowa będąca owocem tej współpracy.

Ponadto Habilitantka była kierownikiem dwóch wewnętrznych projektów realizowanych w macierzystej uczelni.



Dr Wrotek od początku swojej pracy w Zakładzie Immunologii była wykonawcą bądź kierownikiem projektów badawczych, lecz trochę szkoda, że nie znalazło to odzwierciedlenia w opublikowaniu chociaż kilku więcej dobrych artykułów oryginalnych.

Nagrody krajowe za działalność naukową Habilitantki to wyróżnienie jej pracy doktorskiej przez RW Biologii i Nauk o Ziemi UMK, a także przez Prorektora UMK w 2014 roku. Ponadto w 2011 roku, na arenie międzynarodowej zostały docenione i wyróżnione przez Biomedical Library dwie prace oryginalne z jej współautorstwem opublikowane w 2006 roku.

### **Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej**

Chcąc zaprezentować wyniki swoich badań pani dr Sylwia Wrotek brała udział w licznych konferencjach krajowych i międzynarodowych. W dorobku przedstawiła 36 doniesień konferencyjnych. Wygłosiła także dwa referaty na konferencjach międzynarodowych w 2005 i 2010 roku. Od 2015 roku dr Wrotek jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

Realizując badania i rozwijając zainteresowania naukowe Habilitantka współpracowała z innymi naukowcami z jednostek na własnym wydziale, ale także lekarzami ze Szpitala Wielospecjalistycznego im. Ludwika Błazka w Inowrocławiu oraz Regionalnego Centrum Onkologii w Bydgoszczy, oraz naukowcami zza granicy - ze Stroke Laboratory na University of Georgia w Athens.

W celu poszerzenia swoich umiejętności warsztatowych dr Wrotek odbyła dwa staże w zagranicznych ośrodkach naukowych: pierwszy, miesięczny staż w 2003 roku na Albert-Ludwig-Universität (Freiburg, Niemcy), gdzie nauczyła się technik inżynierii genetycznej, a drugi, półroczny na przełomie lat 2009/2010 na University of Georgia (Athens, USA - College of Pharmacy in Augusta, Stroke Laboratory), gdzie uczyła się techniki indukcji niedokrwiennego udaru mózgu, a także opracowywała procedurę jednoczesnej analizy wielu cytokin. Uważam, że zdobyte na stażach umiejętności powinny być bardziej przez Habilitantkę wykorzystywane.

Jako pracownik uniwersytetu pani dr Wrotek była mocno zaangażowana w działalność dydaktyczną. Przygotowywała i prowadziła zajęcia dla studentów biologii, biotechnologii i biologii sądowej, a także dla słuchaczy studiów doktoranckich. Były to ćwiczenia z przedmiotów: *immunologia*, *immunologia medyczna*, a także zajęcia laboratoryjne na pracowni magisterskiej i specjalizacyjnej. Ponadto prowadziła wykłady monograficzne z przedmiotów *Szczepienia ochronne* oraz *Immunologia nowotworów*, oraz wykłady i ćwiczenia z przedmiotu *Zwierzęta jadowite i alergenne*.

Habilitantka sprawowała opiekę naukową nad studentami realizującymi prace licencjackie (10 razy) oraz magisterskie (20 razy) na kierunkach biologia i biotechnologia i recenzowała 6 prac dyplomowych na kierunku biotechnologia. Była też opiekunem studentów kierunku biotechnologia.

W charakterze promotora pomocniczego sprawowała opiekę naukową nad trojgiem doktorantów, z których dwoje obroniło swoje prace w 2013 roku.



Od 2015 roku dr Wrotek jest członkiem wydziałowej podkomisji ds. efektów kształcenia na kierunku diagnostyka laboratoryjna.

Bardzo dobrze oceniam zaangażowanie Habilitantki w działalność popularyzującą naukę. Pani dr Wrotek bardzo aktywnie włączała się w organizowane dla młodzieży przedsięwzięcia prowadząc zróżnicowane tematycznie wykłady i warsztaty na „Nocy biologów” i „Festiwalu Nauki”. Wygłosiła także 2 wykłady dotyczące przyczyn rozwoju nowotworów na zaproszenie stowarzyszeń: Akademii Walki z Rakiem i Stowarzyszenia Amazonek. Jest autorem jednego artykułu popularno-naukowego napisanego na zaproszenie Polskiego Towarzystwa Hipertermii. Ponadto organizowała konferencje popularyzujące naukę i pełniła na nich rolę przewodniczącej.

Nieco skromniej prezentuje się działalność organizacyjna Habilitantki, chociaż na tym etapie nie powinna być ona nadmiernie rozbudowana, takiego kryterium oceny nie ma także w rozporządzeniu ministra. Pani Dr Wrotek po zatrudnieniu na stanowisku adiunkta, wraz ze swoim mistrzem - profesorem Wiesławem Kozakiem współtworzyła Zakład Immunologii, a także była twórcą i administratorem zakładowej strony internetowej.

Habilitantka nie brała udziału w zespołach konkursowych, a w niewielkim zakresie pełniła rolę eksperta - posiadanie kompetencji eksperckich znalazło wyraz w powołaniu jej na macierzystym wydziale na członka komisji ds. dobrostanu zwierząt, którym była przez 9 miesięcy. Potwierdza je ponadto fakt pełnienia od 2015 roku funkcji opiekuna naukowego w fundacji Instytut Zdrowie z Natury. Dr Wrotek sporządziła także opinię dotyczącą właściwości immunostymulujących oraz innowacyjności zmodyfikowanego zabiegu hipertermii wydanej dla Fundacji Akademia Biologii i Ochrony Środowiska w 2016 roku.

Habilitantka nie brała udziału w konsorcjach i sieciach badawczych i nie pełniła kierowniczej roli w projektach realizowanych we współpracy z naukowcami z innych ośrodków, a także nie jest członkiem komitetu redakcyjnego i rady naukowej żadnego czasopisma. Nie recenzowała projektów międzynarodowych i krajowych, ani publikacji w czasopiśmie krajowych i międzynarodowych.

#### **Podsumowanie osiągnięć naukowych oraz aktywności dydaktycznej, popularyzatorskiej i współpracy naukowej**

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest powiązany tematycznie, chociaż tytuł cyklu nie jest odpowiedni. Prace są dobrze opublikowane i Habilitantka jest wiodącym autorem, ale mają na razie słaby odbiór w środowisku naukowym. Na realizację trzech spośród nich pani dr Wrotek uzyskała finansowanie z NCN. Osiągnięcie wnosi do dyscypliny naukowej nowe informacje przede wszystkim o hamującym działaniu NAC, foronu, BSO oraz zaawansowanego wieku na gorączkę endotoksynową (w przypadku NAC również aseptyczną) u szczurów. Tylko w przypadku foronu i BSO można przypuszczać, że efekty te są prawdopodobnie związane z obniżoną pulą glutationu.

Nie wyjaśniono mechanizmów, poprzez które badane związki wywołują swoje efekty, chociaż udowodniono, że towarzyszy im zmiana stężenia (częściowo ekspresji) niektórych cytokin pirogennych oraz, że część z cytokin jest konieczna do ich wywołania. Skoro przyjęto założenie, że efekt NAC związany jest ze zwiększeniem puli glutationu, a pozostałych czynników doświadczalnych z jej zmniejszeniem, a wszystkie wywołują obniżenie gorączki



endotoksynowej, wyraźnie brakuje wyjaśnienia tego efektu. Pomimo zastrzeżeń uważam, że w podstawowym stopniu, wymogi w zakresie osiągnięcia zostały spełnione.

Pozostały dorobek Habilitantki po doktoracie w czasopismach z listy JCR poza głównym osiągnięciem oceniam jako raczej skromny, ale wystarczający - 12 prac (i jest wśród nich kilka dobrych). Ich odbiór (poza kilkoma wyjątkami) pozostaje na razie niewielki. W czterech, dwóch oryginalnych i dwóch przeglądowych, pani dr Wrotek jest pierwszym autorem.

Do działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej i zaangażowania we współpracę naukową pani dr Wrotek nie mam zastrzeżeń. Niezbyt dobrze oceniam wykorzystanie możliwości, jakie dały Habilitantce staże zagraniczne. Niewielka aktywność ekspercka wynika, moim zdaniem, z mało rozpoznawalnej działalności naukowej.

### **Wniosek końcowy**

Stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, istotna aktywność naukowa oraz aktywność dydaktyczna, popularyzatorska i współpraca naukowa dr Sylwii Wrotek spełniają wymogi stawiane w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2016 r. poz. 882 ze zm.). W związku z tym pozytywnie opiniuję wniosek o nadanie pani dr Sylwii Wrotek stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych, w dyscyplinie biologia.

*Katarzyna Szludelska*