

Prof. dr hab. Michał Caputa

Zakład Fizjologii Zwierząt,

Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,

UMK w Toruniu

OCENA DOROBKU DR SYLWII WROTEK UBIEGAJĄCEJ SIĘ

O NADANIE STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO

Dr Sylwia Wrotek do swej obecnej specjalności, czyli immunologii, dochodziła dość krętą i wyboistą drogą. Jako magistrantka kierunku biologii na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu specjalizowała się w biochemii i w ramach tej specjalizacji prowadziła badania nad syntazą indolilo-3-acetylo-1- β -D-glukozy. Następnie w okresie studiów doktoranckich na Wydziale BiNoZ UMK, ukierunkowanych na fizjologię roślin, poszukiwała roślinnego homologu przedsionkowego peptydu natriuretycznego. Jednak od samego początku swej pracy badawczej miała do czynienia z techniką immunochemicznej identyfikacji białek, co z natury rzeczy wymagało poznania podstaw immunologii. Gdy podejmowała pracę w Pracowni Immunologii Wydziału BiNoZ UMK, wkrótce po obronie doktoratu w 2004r., była już doświadczoną badaczką posługującą się urozmaiconym warsztatem naukowym, obejmującym metody biochemiczne, genetyczne i immunochemiczne. W podsumowaniu poprzedniego etapu swej pracy naukowej wykazała się odwagą cechującą rzetelnych badaczy, ponieważ ośmieliła się polemizować z powszechnie przyjmowanym poglądem, że u roślin istnieje „ANP-like protein”, czyli homolog zwierzęcego przedsionkowego peptydu natriuretycznego.

Na początku nowej specjalizacji droga rozwoju dr Wrotek nie była usłana różami. Habilitantka musiała podjąć trud pomocy w tworzeniu Zakładu Immunologii na Wydziale

BiNoZ UMK, który to Zakład wówczas organizował profesor Wiesław Kozak. Co więcej, pracę te musiała godzić z obowiązkami macierzyńskimi. W tym kontekście osiągnięcia naukowe dr Wrotek zasługują na najwyższe uznanie.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

W skład osiągnięcia naukowego dr Sylwii Wrotek, stanowiącego podstawę do ubiegania się przez nią o stopień doktora habilitowanego wchodzi pięć oryginalnych prac naukowych, których sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wynosi 14,303, a ich łączna wartość w punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 125. Cztery z nich to publikacje czteroautorские, a jedna ma pięcioro autorów. Trzeba zaznaczyć, że we wszystkich tych pracach dr Wrotek jest pierwszym autorem. Z formalnego punktu widzenia jest to zbiór wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, tym bardziej, że prace te są tematycznie spójne i zostały opatrzone wspólnym tytułem: „Glutation jako modulator reakcji gorączkowej”, który to tytuł dobrze odzwierciedla ich treść. Prace te zostały opublikowane w latach 2011-2017. Zainteresowania habilitantki glutationem w kontekście reakcji gorączkowej wydaje się w pełni uzasadnione. Nawiasem mówiąc, w opisie tego osiągnięcia naukowego autorka pominęła jeden istotny argument przemawiający na rzecz kluczowej roli glutationu w gorączce, a zatem na rzecz trafności swego wyboru tematycznego. Mam tu na myśli najbardziej oczywiste działanie antyoksydacyjne tego tripeptydu, stanowiące przeciwwagę dla stresu oksydacyjnego generowanego przez komórki układu odpornościowego mobilizowane do walki na przykład z drobnoustrojami. Nadtlenek wodoru, wydzielany przez te komórki, to potężna broń w tej walce, ale zarazem to poważne zagrożenie dla własnego organizmu.

Oprócz trafnie wybranej i w pełni oryginalnej tematyki badań niewątpliwym atutem omawianych prac jest ich metodyka. Habilitantka posługiwała się urozmaiconym arsenałem metod na światowym poziomie. Do rejestracji przebiegu reakcji gorączkowej oraz reakcji ruchowych zwierząt stosowała technikę telemetryczną, która całkowicie eliminuje u badanych zwierząt stres manipulacyjny, wywołujący zaburzenia temperatury ciała. Jest to jedyna metoda (spośród stosowanych obecnie) obiektywnej oceny gorączki u zwierząt. Badania były prowadzone na szczurach. Warto podkreślić, że szczur stał się gatunkiem modelowym w badaniach gorączki, do czego w znacznej mierze przyczyniły się wcześniejsze publikacje

profesora Kozaka. Oprócz tej podstawowej techniki badawczej habilitantka stosowała biochemiczne oznaczanie stężenia glutationu, immunoenzymatyczne oznaczanie stężenia cytokin i PGE₂ oraz oznaczania ekspresji genów cytokin za pomocą real-time PCR. Eksperymentalne manipulacje poziomem glutationu za pomocą różnych leków, stosowane przez dr Wrotek, świadczą o jej niezłej orientacji w dziedzinie farmakologii.

Istotą osiągnięcia naukowego habilitantki jest odkrycie, że zarówno podwyższenie, jak i obniżenie poziomu glutationu z organizmu osłabia reakcję gorączkową, niezależnie od jej podłoża. W pierwszym przypadku jest to skutek aktywnej antypirezy, w której pośredniczy IL-10, w drugim natomiast jest to spowodowane obniżeniem poziomu cytokin o działaniu pirogennym, takich jak IL-1 β , IL-6 i TNF- α . W rozważaniach dr Wrotek zabrakło jednak próby pogłębionej analizy przyczyn tego zróżnicowanego wpływu stężenia glutationu na cytokiny pirogenne i antypiretyczne. Z drugiej strony, wszystkie prace tego zbioru zasługują na najwyższe uznanie ze względu na dbałość o pozornie mało istotne szczegóły, takie jak użycie rekombinowanego TNF- α , pochodzącego od zwierząt tego samego gatunku (szczegółu tego nie dopilnowano w pracach wcześniej opublikowanych), czy też selekcja zwierząt w podeszłym wieku ze względu na ich ogólny stan zdrowia. Selekcji takiej dokonała dr Wrotek w badaniach opisanych w ostatniej pracy tego zbioru, dotyczącej wpływu starzenia się na poziom glutationu i na zdolność do gorączkowania. Praca ta, opublikowana w *Biogerontology*, może być wzorem jak powinno się prowadzić badania gerontologiczne, w których zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem się często są maskowane przez różne procesy patologiczne, rozwijające się w tym wieku. Kryteria selekcji, które zastosowała habilitantka trafiają w samo sedno problemu, a w dodatku (co zasługuje na szczególne podkreślenie) są proste i łatwe do powszechnego stosowania. Z badań wykluczano zwierzęta, u których: a) wystąpił ubytek masy ciała, b) zakłócona była rytmika dobową i c) zaburzony był normalny wskaźnik liczby leukocytów we krwi. Dzięki tak przeprowadzonej selekcji dr Wrotek wykazała, że szczury w podeszłym wieku utrzymują prawidłowe stężenie glutationu w wątrobie, podważając w ten sposób wyniki wcześniejszych prac na ten temat, opublikowanych w literaturze światowej, które sugerowały obniżenie stężenia tego tripeptydu. Tym samym habilitantka udowodniła, że niskie stężenie glutationu nie jest atrybutem starości, lecz pochodną chorób wieku starczego. Ta konkluzja ma duże znaczenie biomedyczne. Biorąc pod uwagę kompleksową analizę wpływu wieku na zdolność do gorączkowania i związanego z nią behawioru, przeprowadzoną w omawianej pracy, uważam ją za najlepszą publikację w zbiorze składającym się na osiągnięcie naukowe dr Wrotek. Wiele wskazuje na to, że będzie to najlepiej cytowana praca w jej dotychczasowym dorobku.

W podsumowaniu tej części mojej recenzji stwierdzam, że zbiór publikacji zaprezentowanych jako osiągnięcie naukowe dr Wrotek jest w pełni wystarczający do ubiegania się przez nią o stopień doktora habilitowanego. Co więcej, biorąc pod uwagę trafność stawianych hipotez i spójność tematyczną tego zbioru, konstatuje, że jego wartość naukowa jest wyższa od przeciętnej w skali przewodów habilitacyjnych, które do tej pory miałem zaszczyt oceniać.

OCENA POZOSTAŁYCH PRAC NIE WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Po doktoracie, oprócz pięciu artykułów wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, habilitantka opublikowała 19 prac, z których 4 to pokłosie jej badań dotyczących fizjologii roślin, prowadzonych w okresie studiów doktoranckich. Łączny współczynnik wpływu (IF) tych prac wynosi 25,492, natomiast w punktacji MNiSW mają one wartość równą 293 punktom. Trzeba podkreślić, że przytłaczająca część tej zdobyczy punktowej przypada na 15 prac opublikowanych przez dr Wrotek po zmianie specjalizacji z fizjologii roślin na immunologię (wyżej wzmiankowane 4 prace z zakresu fizjologii roślin mają zerowy współczynnik wpływu i dostarczyły zaledwie 15 punktów ministerialnych). Zmiana specjalizacji przejściowo wymiernie zatrzymała rozwój naukowy habilitantki, czego przejawem jest dwuletnie opóźnienie pierwszych publikacji w ramach nowej specjalności. Z pobieżnej analizy dorobku dr Wrotek w okresie po doktoracie wynika, że uzyskała go w ciągu zaledwie dekady. Jedenaście spośród tych piętnastu publikacji to oryginalne prace doświadczalne, a pozostałe cztery to artykuły przeglądowe. W czterech pracach (z których dwie to artykuły przeglądowe) habilitantka jest pierwsza na liście autorów, w siedmiu (z dwoma artykułami przeglądowymi) jest druga, a w pozostałych czterech występuje odpowiednio jako trzecia, czwarta i dwukrotnie jako piąta w kolejności. Aż 9 spośród tych prac dotyczy gorączki, dwie ogniskują się na anapireksji, czyli odwróconej gorączce, inne dwie na immunoterapii nowotworów, jedna praca przeglądowa dotyczy potencjalnych perspektyw terapii urazów ośrodkowego układu nerwowego, a jeszcze inna to analiza przyczyn ujemnej korelacji między zachorowalnością na raka piersi a skłonnością do alergii.

W omawianych pracach najczęściej przewijającym się wątkiem są badania molekularnych mechanizmów reakcji gorączkowej na różne zaburzenia zdrowotne, a także

badania i rozważania na temat immunoterapii nowotworów. Pierwszy z tych wątków to kontynuacja badań od początku prowadzonych przez zespół profesora Kozaka. Jednak szczególnie perspektywiczny wydaje mi się ten drugi wątek. Jako fizjologowi intuicja podpowiada mi, że rozwój pełnoobjawowej choroby nowotworowej to przede wszystkim skutek utraty kontroli układu immunologicznego nad tym zagrożeniem, które wisi nad każdym z nas przez całe życie. A zatem choroba nowotworowa to, w jakiejś mierze, przejaw dysfunkcji układu odpornościowego. Dlatego za cenną inicjatywę dr Wrotek uważam badania ankietowe dotyczące tendencji do gorączkowania u pacjentów onkologicznych w okresie poprzedzającym ujawnienie się choroby, które opisała w pracy opublikowanej w 2009r. w *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. Wprawdzie jest to tylko potwierdzenie wyników badań innych autorów, ale publikacja ta ma znaczenie nie tylko fenomenologiczne, ponieważ dla habilitantki stało się to zachętą do rozwijania badań w dziedzinie immunoterapii nowotworów. W tym kierunku zmierza praca przeglądowa na temat wzbogacania diety chorych na nowotwory kwasami tłuszczowymi omega-3, opublikowana w 2010r. w *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, dwie prace poświęcone immunomodulacyjnemu działaniu polisacharydopeptydu uzyskiwanego z grzyba *Coriolus versicolor* (*J. Thermal Biology*, 2014 oraz *Int. J. Hyperthermia*, 2015) oraz jedna na temat immunostymulacji chorych na nowotwory za pomocą preparatów z jemioly (*Post. Hig. Med. Dośw.*, 2014).

Rozważania dr Wrotek na temat osobniczej korelacji skłonności do gorączkowania z zachorowalnością na nowotwory pozostawiają pewien niedosyt wynikający z braku analizy możliwych związków przyczynowo-skutkowych między tymi czynnikami. Wydaje mi się, że losowe epizody wysokiej gorączki towarzyszącej chorobom infekcyjnym mogą działać analogicznie jak wczesne diagnozowanie i wynikające z niego wczesne leczenie chorób nowotworowych, które umożliwia pokonanie choroby w jej początkowym stadium. W tym ujęciu każdy epizod wysokiej gorączki, z towarzyszącą jej immunostymulacją, mógłby „resetować” zagrożenie nowotworowe, zanim przekroczy ono poziom krytyczny. Obawiam się, że w bardzo zaawansowanej chorobie nowotworowej immunostymulacja może nie być wystarczająco skuteczna. W tym miejscu powtórzę jednak, że ten kierunek badań uważam za niezwykle perspektywiczny i inspirujący. Kompleksowość układu odpornościowego stwarza bowiem rozległe możliwości oddziaływania terapeutycznego z wykorzystaniem mniej lub bardziej ukierunkowanej immunostymulacji.

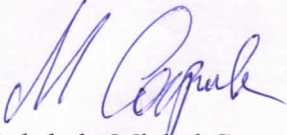
Podsumowując cały dorobek naukowy dr Wrotek, obejmujący 24 publikacje, w połowie których jest ona pierwszym autorem, uważam, że pod względem ilościowym jest to

osiągnięcie przyzwoite, na tym etapie kariery naukowej. Natomiast pod względem jakościowym dorobek ten prezentuje się wręcz znakomicie, ponieważ łączny *impact factor* tych prac ma wartość 39,795, co daje 418 punktów MNiSW. W tym kontekście niezbyt imponujące są wskaźniki cytowalności prac habilitantki. Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) według Google Scholar wynosi 104, a indeks Hirscha ma wartość 6. Z drugiej strony, ponad połowa wysoko punktowanych prac dr Wrotek została opublikowana dopiero w ostatnich pięciu latach, co pozwala prognozować, że apogeum zainteresowania nimi dopiero nastąpi.

Dobre opanowanie przez dr Wrotek nowoczesnego i urozmaiconego warsztatu naukowego, potwierdzone licznymi certyfikatami, oraz ukierunkowanie na badania o dużym znaczeniu biomedycznym utwierdzają mnie w przekonaniu, że jako samodzielny pracownik naukowy dr Wrotek będzie się nadal rozwijać. Nie bez znaczenia dla prognozowania jej dalszego rozwoju naukowego jest to, że była ona już promotorem pomocniczym dwóch doktoratów, a obrona trzeciego odbędzie się w najbliższym czasie.

Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione w powyższej recenzji stwierdzam, że dr Sylwia Wrotek spełnia wszelkie wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone 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 popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w dyscyplinie biologia Pani dr Sylwii Wrotek – adiunktowi w Zakładzie Immunologii na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Toruń, dnia 17.03.2017r.


prof. dr hab. Michał Caputa