



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

im. Ludwika Hirszfelda
Polska Akademia Nauk
Centrum Doskonałości: IMMUNE
ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław
tel. (4871) 370 9982, fax: (4871) 370 9975
<http://iitd.pan.wroc.pl>; andrzej.gamian@hirszfeld.pl

Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów

WPLYNĘŁO
06.09.2021

RND/RDNH-5320-H-3/21/13/21

Prof. dr hab. Andrzej Gamian

Wrocław, 19.08.2021r.

Ocena osiągnięcia naukowego i całego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Dr Aleksandry Wyczałkowskiej-Tomasik ubiegającej się o nadanie stopnia doktora
habilitowanego

Habilitantka ukończyła studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, uzyskując w 2001 r. dyplom magistra chemii ze specjalnością chemii peptydów i białek, na podstawie pracy magisterskiej wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Jana Izdebskiego. Od 2004 roku pracuje w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, do 2014 r. jako młodszy asystent, a potem na stanowisku zastępcy kierownika Pracowni Specjalistycznej. W 2004 r. uzyskała tytuł diagnosty laboratoryjnego nadany przez Krajową Radę Diagnostyki Laboratoryjnej. W latach 2004-2008 odbywała studia doktoranckie na I Wydziale Lekarskim WUM uzyskując w 2009 r. stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy pt. „Aktywność katepsyny B, katepsyny L, kolagenazy, tripsyny i plazminy u pacjentów po przeszczepieniu wątroby” wykonanej pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Leszka Pączka. Od 2013 roku pracuje również w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego. Głównym przedmiotem zainteresowań naukowych Habilitantki od początku były biochemiczne oraz immunologiczne parametry towarzyszące procesowi prawidłowego starzenia się organizmu ludzkiego, które mogą stanowić markery chorobowe.

Ocena dorobku naukowego

Całokształt dorobku naukowego Habilitantki (poza osiągnięciem naukowym), poczynsz od 2006 roku, obejmuje 27 oryginalnych prac doświadczalnych, opublikowanych w czasopiśmie o stosunkowo wysokim współczynniku cytowań, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports, takich jak *J. Clin. Med.* (IF=3,303), *J. Pharm. Biomed. Anal.* (IF=3,209), *Am. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* (IF=4,048), *Clin. Chem. Lab. Med.* (IF=3,638), *Eur. J. Haematol.* (IF=2,544), *Int. J. Endocrinol.* (IF=2,376), *Cytokine* (IF=2,518), *J. Geriatric Psych. Neurol.* (IF=2,125). Dr A. Wyczałkowska-Tomasik jest także autorką 2 prac przeglądowych oraz 12 komunikatów zjazdowych przedstawionych na konferencjach w kraju (7) i za granicą (5), z czego opublikowano 2 streszczenia z konferencji zagranicznych i 5 krajowych. Prace z

pierwszym autorstwem i autorstwem korespondencyjnym stanowią 1/3 wszystkich publikacji Habilitantki. Tematyka badań Habilitantki dotyczyła głównie określenia biochemicznych i immunologicznych parametrów diagnostycznych ludzi zdrowych w funkcji wieku. W siedmiu publikacjach (*J. Physiol. Pharmacol.* 2012, 63, 525; 2017, 68, 715; *Int. J. Endocrinol.* 2015, 2015, 1-11; *Ann. Transplant.* 2015, 20, 622; *Biol. Open* 2016, 5, 556; *Ann. Agric. Env. Med.* 2018, 25, 605, *BioMed Res. Int.* 2016, 2016, 1-5), począwszy od pracy doktorskiej, badano na modelu szczurzym wpięrow wpływ wysiłku fizycznego na elastazę tkanek i wykazano, że aktywność enzymu zwiększyła się w mięśniach po wysiłku, mimo znaczących różnic aktywności różnych proteaz w tkankach. W wyindukowanej cukrzycy u szczurów wykazano silną korelację między zawartością wewnątrzkomórkowej fibronektyny a aktywnością katepsyny B, co wskazuje, że ta proteinaza przyczynia się do degradacji białka macierzy międzykomórkowej. W pracy porównującej 4 metody obliczania wskaźnika GFR zwrócono uwagę na potrzebę poszukiwania najlepszego markera oceny funkcji nerki. Cztery prace kolejnego cyklu (*Medicine* 2018, 97, 1-4; *J. Occup. Health* 2020, 62, 1-7; *Pielęgniarstwo*, XXI w. 2020, 4; *J. Clin. Med.* 2020, 9) są z zakresu wirusologii, gdzie wykazano, że infekcje wirusami CMV i EBV zwiększają ryzyko zgonu pacjentów onkologicznych, zakażenie m. in. HSV czy kilkoma innymi wirusami jest związane z wyższym odsetkiem nowotworów o wyższym stopniu złośliwości. Kolejne 4 prace są publikacjami metodycznymi. Habilitantka uczestniczyła w licznych współpracach, mianowicie z klinikami: chirurgii WUM (1 praca), otolaryngologii (1 praca), chirurgii PUM w Szczecinie (1 praca), hematologii ŚCOŃkol. w Kielcach (1 praca), fizjologii Wydz. Lek.-Stomatologicznego WUM (2 prace, 2 nagrody), bioanalizy Wydz. Farmaceutycznego WUM (3 prace, nagroda), Zakładem Pielęgniarstwa Wydz.N.oZdr. WUM (2 prace), nefrologii CSK MON (1 praca). W tych badaniach wykorzystywała swoją wiedzę ekspercką w rozwiązywaniu zadań biomedycznych i z diagnostyki laboratoryjnej. Należy podkreślić, że Habilitantka wykazała się samodzielnością myślenia i w pełni opanowała warsztat biochemiczny, immunochemiczny biologii molekularnej. Wysoko oceniam dorobek Habilitantki pod względem wartości naukowej. W najważniejszych publikacjach współautorstwo Habilitantki jest precyzyjnie przez nią określone z podaniem indywidualnego wkładu w częściach pracy. Należy podkreślić znaczne zwiększenie aktywności naukowej w ostatnich kilku latach (21 publikacji w latach 2015-2020). Impact Factor (według JCR, zgodnie z rokiem publikacji), dorobku niewchodzącego w skład osiągnięcia wynosi 49,202 (przed doktoratem 0,962), natomiast IF cyklu prac będących przedmiotem osiągnięcia naukowego wynosi 8,27. Sumaryczny IF wszystkich opublikowanych prac Habilitantki wynosi 58,434 (1000 pkt MNiSW). Liczba cytowań jej publikacji wynosi 156 w listopadzie 2020 r. według Scopus, a indeks Hirscha wynosi 8. Dr Aleksandra Wyczałkowska-Tomasik była kierownikiem projektu uczelnianego, wykonawcą w projekcie z Kliniki Urologii WUM, w projekcie LIDER realizowanego we współpracy z Zakładem Bioinformatyki IBB i Wydziału Biologii UW oraz w projekcie z NIH w USA. Dr A. Wyczałkowska-Tomasik otrzymała szereg nagród, mianowicie 4 nagrody indywidualne i 3 zespołowe JM Rektora

Uniwersytetu Warszawskiego za osiągnięcia naukowe i za udział we współpracy międzynarodowej, nagrodę zespołową JM Rektora za współpracę z NIH w dziedzinie nefrologii, 2 nagrody w 2018 r. amerykańskich towarzystw naukowych za wybitną publikację w *Am. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.*, wreszcie odznaczenie Prezydenta RP Brązowym Medalem za Długoletnią Służbę. Plany naukowe Habilitantki obejmują kontynuację realizowanych prac i rozszerzanie współpracy naukowej.

Podsumowując ocenę dorobku naukowego Dr Aleksandry Wyczałkowskiej-Tomasik uważam, że jej prace z zakresu badań parametrów związanych z procesem prawidłowego starzenia się organizmu ludzkiego mają podstawowe znaczenie biologiczne i są ważne dla medycyny, zostały opublikowane w dobrych pismach. Analiza dorobku naukowego Dr A. Wyczałkowskiej-Tomasik wskazuje na jej stały i konsekwentny rozwój naukowy przez wzbogacanie warsztatu eksperymentalnego, zwłaszcza doskonalenie nowoczesnych metod, samodzielne podejmowanie tematyki i realizacji zadań badawczych.

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego w postaci jednotematycznego cyklu publikacji

Osiągnięcie naukowe Dr A. Wyczałkowskiej-Tomasik stanowi jednotematyczny zbiór czterech prac oryginalnych, zatytułowany „Immunologiczne aspekty procesu starzenia się organizmu”, opatrzone ich syntetycznym omówieniem i dotyczy badań aktywności enzymów w grupach ochotników w różnym wieku w przedziale 20-82 lat, określenia korelacji zmian aktywności z wiekiem. Osiągnięcie naukowe stanowi dojrzałą i zwartą koncepcję kompleksowych badań. W trzech pracach Dr A. Wyczałkowska-Tomasik jest pierwszą autorką, w jednej z tych prac jest autorką do korespondencji. Wszystkie te prace opublikowano w latach 2012-2018. Habilitantka ocenia własny udział w tych pracach jako dominujący.

W pierwszej pracy (*Arch. Gerontol. Geriatrics* 2012, 55, 735-738) wykazano, że aktywność katepsyny B i L wzrasta wraz z wiekiem, podobnie elastazy. Sugeruje się, że następuje spadek pH w komórce, zwiększenie przepuszczalności błony lizosomalnej, wyciek proteaz z lizosomów i wzrost ich aktywności w macierzy zewnątrzkomórkowej i w surowicy, uszkodzenie komórek. Proces ten nie jest związany z białkiem CRP i stanem zapalnym, poziom cystatyny C nie zmienia się z wiekiem, co także potwierdza wzrastającą rolę proteaz w procesie starzenia. Badania te dotyczyły grupy 60 osób zdrowych, natomiast często w wieku starszym dochodzą czynniki stanu zapalnego towarzyszącego wielu patologiom wieku podeszłego. W drugiej pracy (*Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2016, 63(4), 249-254) w badaniach 180 osób zdrowych z podziałem na 5 grup wiekowych, autorka wykazała że poziom CRP i cytokin prozapalnych w surowicy jest niski, u osób starszych wyższy niż w młodszej populacji. Habilitantka przypuszcza, że podwyższony ponad prawidłowy zakres poziom cytokin prozapalnych wskazuje na współistnienie niezdiagnozowanej choroby lub pogorszenie czynności nerek związane z wiekiem. Interesującą obserwacją jest spadek poziomu IL-6, IL-8 i CRP w surowicy w grupie 70-90 lat. Trzecia publikacja cyklu (*Geriatr. Gerontol. Intern.* 2017, 17(6),

1022-1026) dotyczy problemu kumulacji toksyn mocznicowych, w szczególności siarczanu indoksyłu i siarczanu *p*-krezolu. Związki takie mają udział w przewlekłej chorobie nerek i powikłaniach sercowo-naczyniowych. Wykazano korelację tych markerów z wiekiem i brak korelacji z prekursorami, tryptofanem i tyrozyną w surowicy, oraz ujemną korelację z GFR. Otrzymane wyniki mogą mieć znaczenie praktyczne odnośnie patogenezы chorób związanych z wiekiem. Ostatnia praca cyklu (*Medicine* 2018, 97(28), 1-6) dotyczyła określenia zmian kilkudziesięciu parametrów diagnostycznych w korelacji z wiekiem, w odniesieniu do zakresów laboratoryjnych. Wykazano, że wszystkie parametry były w normie we wszystkich badanych grupach osób zdrowych. Interesującą obserwacją okazało się porównanie współczynnika GFR o obniżającej się wartości z wiekiem, ale nie tak gwałtownym jego spadku jak w przewlekłej chorobie nerek, natomiast istotny jest poziom kreatyniny w surowicy w podeszłym wieku w normie, a w przewlekłej chorobie nerek podwyższony. Stwierdzono korelację poziomu bilirubiny z wiekiem. Autorka wykazała normalne wartości badań parametrów krwi, co pozwoliło na wyciągnięcie wniosku, że czynniki fizjologiczne lub zdrowe starzenie się nie zmieniają parametrów laboratoryjnych, lecz procesy chorobowe. Autorka zastosowała w swoich badaniach nowoczesne metody biochemiczne, chromatograficzne, spektrometrii masowej, diagnostyki laboratoryjnej, analizy statystycznej. Umożliwiło to kompleksowe podejście do badań materiału biologicznego grupy osób, które wymagały szczegółowej oceny celem włączenia do badań. W cyklu tych prac dotyczących immunologicznych aspektów starzenia się organizmu określono czynniki stanu fizjologicznego osób zdrowych, które mogą uzupełnić diagnostyczne wskaźniki ulegające odchyleniu w stanach patologicznych, stąd wyniki te mogą także znaleźć zastosowanie praktyczne w diagnostyce i terapii. Prace te będą przydatne przy modyfikowaniu i wyznaczaniu norm wiekowych w diagnostyce laboratoryjnej.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizatorskiego i współpracy międzynarodowej

Habilitationka ma także osiągnięcia w działalności dydaktycznej, którą realizowała na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. W latach 2004-2008 prowadziła zajęcia dydaktyczne z diagnostyki medycznej ze studentami I i II Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu. Była w latach 2009-2014 promotorem czterech prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM. Prowadzi w ramach kształcenia podyplomowego na tym Wydziale specjalizację w zakresie Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej, poza tym kursy, szkolenia i konferencje naukowe potwierdzane certyfikatami Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, czy w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych. Habilitationka ma także osiągnięcia w działalności organizacyjnej, gdyż jako zastępca kierownika Pracowni Specjalistycznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego WUM uczestniczy w pracach medycznego laboratorium diagnostycznego i naukowo-badawczego. Laboratorium to wpisane do rejestru w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych uczestniczy w Międzynarodowym Programie Kontroli Jakości Diagnostyki

Molekularnej. Dr Aleksandra Wyczałkowska-Tomasik bierze udział w realizacji projektu uczelnianego we współpracy NIH-NIDDK w Columbia University w Nowym Jorku dotyczącego leczenia glomerulopatii.

Podsumowanie

Podsumowując ocenę prac Dr A. Wyczałkowskiej-Tomasik, będących podstawą recenzowanego osiągnięcia naukowego chciałbym podkreślić, że otrzymane wyniki są podstawą do dalszych badań nad mechanizmami starzenia się. Za innowacyjne uważam kompleksowe podejście do definiowania parametrów zmieniających się z wiekiem w stanie zdrowia, ułatwiające wyróżnianie stanów chorobowych, co ma również znaczenie predykcyjne, także w aspekcie pojawiających się nowych metod analitycznych i ich automatyzacji. Zauważalny jest rozwój naukowy Habilitantki, konsekwentnie w kierunku samodzielności poprzez rozwój współprac, stosowanych metod, redagowanie prac, co dobrze świadczy o Habilitantce. Osiągnięcie naukowe stanowi zbiór interesujących prac z zakresu immunochemii i diagnostyki laboratoryjnej..

Wniosek końcowy

Oceniając pracę pod względem formalnym pragnę postawić wniosek końcowy, że Dr A. Wyczałkowska-Tomasik pełni wiodącą rolę w wykonaniu opublikowanych prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Biorąc pod uwagę całokształt działalności naukowej Dr Aleksandry Wyczałkowskiej-Tomasik, która prezentuje się jako badacz o dużym zaangażowaniu w procesie naukowym, kwalifikuje się do objęcia stanowiska samodzielnego pracownika nauki. Zarówno jej osiągnięcie naukowe jak i dorobek naukowy spełniają wymagania ustawowe według ustalonych kryteriów (zgodnie z ustawą z 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw – Dz. U. z 2011 r., nr 84, poz. 455, z późn. zm., w brzmieniu obowiązującym od 1.10.2011 r., oraz ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. "Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym", Dz.U. poz. 1669). Na podstawie dokonanej oceny dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wniosek o nadanie Dr Aleksandrze Wyczałkowskiej-Tomasik stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. Andrzej Gamian

