Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

Warszawa 2 lutego 2022

Dr hab n. med. Magdalena Chechlińska, prof. Inst.
Zakład Biologii Nowotworów

Ocena osiągnięć naukowych **dr n. biol. Dawida Szczepankiewicza** oraz cyklu publikacji pt.: „Model zwierzęcy jako narzędzie do badania podłoża molekularnego wybranych chorób cywilizacyjnych człowieka"

w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Informacje o Kandydacie

Dr n biol. Dawid Szczepankiewicz ukończył studia na Akademii Rolniczej w Poznaniu, gdzie w 2003 roku uzyskał tytuł magistra biotechnologii. W latach 2003-2007 odbył studia doktoranckie na Akademii Rolniczej (obecnie Uniwersytet Przyrodniczy) w Poznaniu. Od 2007 roku zatrudniony jest w Katedrze Fizjologii Biochemii i Biostruktury Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu na stanowisku asystenta, a następnie adiunkta. Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii – fizjologii zwierząt uzyskał w 2008 roku na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Ekspresja peptydów regulujących pobieranie pokarmu oraz ich receptorów w przebiegu ciąży u szczura". W latach 2011-12 odbył staż podoktorski na Uniwersytecie Southampton. Swoje doświadczenie zawodowe i dydaktyczne doskonalił uczestnicząc w licznych szkoleniach. Uzyskał również uprawnienia do pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi.

Ocena osiągnięć naukowych Kandydata

Aktywność naukowa dr Szczepankiewicza jest bogata i ma oddźwięk międzynarodowy, co znajduje odzwierciedlenie w wysokich wskaźnikach bibliometrycznych. Dorobek naukowy Kandydata obejmuje bowiem łącznie (wraz z pracami wchodzącymi w skład cyklu) 52 prace oryginalne, o łącznym IF 144,442, które były cytowane blisko 600 razy (H=15). W 17 pracach Kandydat jest pierwszym, drugim lub ostatnim autorem. Kandydat znacznie powiększył swój dorobek po uzyskaniu stopnia doktora (44 publikacje, 52 streszczenia zjazdowe). Badania dr. Szczepankiewicza poświęcone są aktualnej, powiązanej z chorobami człowieka problematyce z zakresu fizjologii ssaków. Tematyka badań koncentruje się w dużej części na regulacji metabolizmu i funkcji zapalnej tkanki tłuszczowej. Swoje badania Kandydat prowadził w większości na materiale izolowanym od zwierząt doświadczalnych oraz na zwierzęcych modelach otyłości, cukrzycy typu 2, zaburzeń afektywnych i chorób alergicznych. Publikacje stanowiące dorobek naukowy Kandydata poświęcone są przede wszystkim badaniom peptydów regulujących: utrzymanie homeostazy energetycznej w czasie ciąży, metabolizm tkanki tłuszczowej, funkcje wydzielnicze trzustki. Badana problematyka jest istotna z punktu widzenia poznawczego, ale ma także duży potencjał aplikacyjny. Należy podkreślić, że kandydat wykazuje się bogatym, współczesnym warsztatem badawczym, obejmującym również badania molekularne.

Kandydat wyróżnia się współpracą z ośrodkami w kraju i za granicą, która udokumentowana jest licznymi wspólnymi publikacjami.

Kandydat uczestniczył w realizacji 17 projektów badawczych, w tym kierował 1 grantem NCN, a w wieloośrodkowym projekcie finansowanym przez NCN jest kierownikiem ze strony konsorcjanta.

Dr Szczepankiewicz wykazuje się również dużą aktywnością konferencyjną, jest współautorem 71 streszczeń z konferencji krajowych i międzynarodowych.

Pozostałe aktywności

Kandydat prowadzi bogatą aktywność dydaktyczną. Prowadzi zajęcia ze studentami studiów I i II stopnia (w tym anglojęzycznych) Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, gdzie uczestniczył w tworzeniu programów wielu przedmiotów, a także prowadzi kursy w ramach interdyscyplinarnych studiów doktoranckich tejże uczelni. Jest ponadto promotorem 2 prac licencjackich, 7 prac inżynierskich i 15 prac magisterskich (w tym 1 angielskojęzycznej). Był również recenzentem 13 prac licencjackich i inżynierskich oraz 15 magisterskich.

Kandydat prowadzi ponadto szeroką działalność organizacyjną, w tym m. in. współorganizował konferencję naukową, pełnił funkcję opiekuna roku studentów oraz praktyk studenckich. Jest/był członkiem kilku ważnych gremiów uczelni.

W ramach działalności edytorskiej pełni funkcję redaktora czasopisma akademickiego, był ponadto recenzentem prac zgłoszonych do 6 czasopism naukowych ujętych w wykazie Web of Science.

Jest laureatem szeregu nagród i wyróżnień, w tym dla wybitnych młodych naukowców Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (dwukrotnie) oraz MNiSW.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego Kandydat przedstawił 4 prace oryginalne o łącznej punktacji IF=15,267. We wszystkich tych pracach Kandydat ma wiodący udział i jest pierwszym autorem. W poszczególnych pracach problemy badawcze zostały odpowiednio sformułowane i rozwiązane prawidłowo dobranymi metodami. Uzyskano ciekawe, wartościowe i w większości oryginalne wyniki, które zostały odpowiednio przedyskutowane. Dobrze oceniam wartość poznawczą tych prac.

Cztery opisane prace poświęcone są badaniom aspektów, przede wszystkim molekularnych, związanych z alergicznym stanem zapalnym (prace 1 i 2) oraz z zaburzeniami afektywnymi (prace 3 i 4). W pracy 1 materiałem badawczym były hodowane *in vitro* komórki uzyskane od szczurów, pozostałe prace były częściowo (praca 3) lub w pełni (prace 2 i 4) oparte o modele zwierzęce.

W pracy 1 stwierdzono, że IL-4 stymuluje odkładanie się tłuszczu w dojrzałych szczurzych adipocytach i wskazano czynniki, których ekspresja na poziomie RNA i białek ulega zmianom pod wpływem IL-4. Badania podsumowane w pracy 2, inspirowane wynikami pracy 1, wykazały, że u szczurów z alergicznym zapaleniem dróg oddechowych następuje zwiększone otłuszczenie, a komórki tkanki tłuszczowej ujawniają zmienioną ekspresję

mikroRNA oraz prekursorów mikroRNA, korelującą z nasileniem odpowiedzi zapalnej oraz metabolizmem tkanki tłuszczowej.

W pracy 3, w oparciu o grupę blisko 700 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi (w tym >200 z depresją) i 600 osób zdrowych, zbadano warianty genetyczne 9 genów zaangażowanych w formowanie kompleksu receptora glukokortykoidowego w mózgu i stwierdzono istotny związek pomiędzy polimorfizmem genu *SRSF5* a depresją, a także podwyższone stężenie SRFS5 w surowicy krwi u tych pacjentów. W pracy zabrakło informacji, czy u pacjentów z afektywną dwubiegunową krew była pobierana w czasie wystąpienia określonych epizodów choroby (depresja/mania) czy w okresie remisji, i czy poziomy białek oznaczanych w surowicy miały związek z tymi epizodami. Następnie na szczurzym modelu depresji potwierdzono zmiany ekspresji trzech spośród powyższych 9 genów w obszarach mózgu związanych ze stresem i regulacją nastroju, co pozwoliło wskazać na istotną rolę szlaku sygnałowego receptora glukokortykoidowego w patogenezie jedno- i dwubiegunowych chorób afektywnych.

W pracy 4 na szczurzych modelach manii i depresji badano zmiany transkryptomu komórek jądra migdałowatego, kory czołowej i hipokampu pod wpływem długotrwałego leczenia litem. Wykazano, że następuje istotna zmiana ekspresji genów szlaków receptorów węchowych i smakowych oraz długich niekodujących RNA. W tym badaniu w mojej opinii zabrakło kontroli w postaci transkryptomu badanych obszarów mózgu u zwierząt zdrowych i po podaniu litu, co pozwoliłoby wykorzystać przewagę modelu zwierzęcego nad badaniami u człowieka i uzyskać informację, które zmiany transkryptomu są typowe dla choroby i są istotnie niwelowane przez lek. Ponadto z większą ostrożnością formułowałabym wniosek co do „celów" działania litu. Badanie nie odpowiada bowiem na pytanie, czy obserwowane efekty leku w postaci zmian ekspresji genów są bezpośrednie czy pośrednie.

Autoreferat opisujący „osiągnięcie" Kandydat otwiera zwartym opisem modeli zwierzęcych i chorób będących przedmiotem badań ujętych w 4 publikacjach, prowadzącym do sformułowania celu „osiągnięcia", po czym Kandydat powraca do kwestii doboru szczura jako zwierzęcia modelowego i wymienia metody zastosowane w badaniach. Następnie omawia po kolei swoje 4 prace i kończy liczącym 16 wierszy akapitem zatytułowanym „Podsumowanie i wnioski końcowe".

Pragnę zwrócić uwagę, że Kandydat przedłożył „osiągnięcie" jako cykl powiązanych tematycznie opublikowanych artykułów naukowych. Zgodnie z zapisem ustawowym i jego interpretacją opublikowaną na stronach internetowych Rady Doskonałości Naukowej (Poradnik. Postępowania dotyczące nadawania stopnia doktora habilitowanego) oraz powszechną praktyką, <<**Udowodnienie „powiązania tematycznego" wskazanego cyklu spoczywa na osobie ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, np. poprzez jego omówienie i wykazanie tego powiązania w „autoreferacie"**>>. W przytoczonym poradniku czytamy również, że „**potwierdzenie istnienia cyklu jest możliwe, gdy poszczególne publikacje, zebrane w jedną całość, wskazują na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wnosząc znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej. Oznacza to, że wykazanie istnienia cyklu w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nie powinno sprowadzać się do podjęcia przez recenzenta pracy koncepcyjnej...**".

W mojej opinii, Kandydat nie udowodnił powiązania tematycznego wskazanego cyklu. Świadczą o tym poniższe argumenty.

Po pierwsze:
omówił każdą z publikacji oddzielnie, nie wykazał (również ani we wstępie ani w podsumowaniu), że ilustrują one kolejne kroki w rozwiązaniu problemu, który kandydat zatytułował: „Model zwierzęcy jako narzędzie do badania podłoża molekularnego wybranych chorób cywilizacyjnych człowieka".

Po drugie:
w podrozdziale „Podsumowanie i wnioski końcowe" w ogóle nie odniósł się do zwierzęcych modeli chorób cywilizacyjnych człowieka. Powinien był w tym miejscu podsumować co łącznie wnoszą przedstawione prace w kontekście stosowania modeli zwierzęcych, przedyskutować jaka jest wartość dodana wynikająca z zastosowania modelu zwierzęcego w tych pracach, jakie są zalety i wady tych modeli wynikające z badań własnych i literatury (w tym istotny problem niskiego odsetka klinicznego potwierdzenia korzyści terapeutycznych obserwowanych na modelach zwierzęcych) i – zamiast przytaczać szczegóły wniosków z poszczególnych publikacji – wyciągnąć wnioski z całego osiągnięcia, wnioski odpowiadające tytułowi i celowi osiągnięcia.

Po trzecie:
- problematyka przydatności modelu zwierzęcego pojawia się jedynie w publikacji 4 w ostatnim akapicie dyskusji, w postaci następującego ogólnikowego stwierdzenia odnoszącego się do literatury, a nie do wyników własnych: „*Animal models are relevant platforms to evaluate the intracellular mechanisms in the brain associated with the pathogenesis of psychiatric disorders and drug studies, including lithium discovery [2,33,34].*";
- w opisie pracy 3 w autoreferacie Kandydat napisał: „*model zwierzęcy jest niezwykle przydatny w badaniach funkcjonalnych, w których nie ma możliwości zbadania niektórych tkanek np. mózgu w badaniach klinicznych*", w samej publikacji nie ma żadnych analiz/dyskusji/komentarzy dotyczących walorów czy wad modeli zwierzęcych, a szkoda bo ta praca daje najwięcej danych na ten temat, gdyż porównuje wprost wyniki własne u człowieka i na modelu zwierzęcym.

Po czwarte:
praca 1 w ogóle nie powinna znaleźć się w osiągnięciu poświęconym modelom zwierzęcym, gdyż nie zastosowano takiego modelu w tej pracy. Komórki izolowane ze zwierząt doświadczalnych hodowane *in vitro* nie stanowią bowiem modelu zwierzęcego.

Mam ponadto zastrzeżenia do sformułowania celu „osiągnięcia", który brzmi: „*celem niniejszego osiągnięcia naukowego było zastosowanie zwierzęcego modelu doświadczalnego do zbadania podłoża molekularnego wybranych chorób cywilizacyjnych człowieka na przykładzie zaburzeń nastroju oraz chorób alergicznych*". Zastosowanie modelu nie może być celem samym w sobie, celem może być np. ocena przydatności modelu.

Należy również zauważyć, że na 10 stronach autoreferatu opisującego „osiągnięcie" znalazło się ponad 30 błędów różnego typu: pojęciowych (merytorycznych), gramatycznych, interpunkcyjnych i literowych. Wymienię jedynie te pierwsze.

- Na str. 3/4 autoreferatu autor odnosi się do chorób uwarunkowanych wieloczynnikowo, ograniczając to zagadnienie do podłoża genetycznego i czynników środowiskowych, podczas gdy istotną trudnością są wieloczynnikowe uwarunkowania chorób związane ze

złożonością mechanizmów ich powstawania i rozwoju oraz roli oddziaływań na poziomie komórek, tkanek i całego ustroju, czego ilustracją może być np. choroba nowotworowa. W tym kontekście zwierzęce modele chorób wnoszą bardzo wiele, ale jednocześnie jest to ich słabością, ze względu na dodatkowe czynniki, takie jak inne podłoże genetyczne, metabolizm, oddziaływania układu odpornościowego.

- Dalej Kandydat pisze, że „*uzyskanie analogicznych* [takich jak u człowieka] *zmian chorobowych w organizmie modelowym może utrudniać zrozumienie procesu patogenezy*". Stwierdzeniem prawdziwym byłoby, że może ułatwiać zrozumienie procesu patogenezy.
- W kolejnym akapicie na str. 4 Kandydat tłumaczy, że „*Choroby cywilizacyjne [...] to szerzące się globalnie choroby niezakaźne wywołane szybkim rozwojem cywilizacji*". Czy to oznacza, że gdyby cywilizacja rozwijała się wolno to tych chorób by nie było?
- Dalej, na str. 6, przedstawiając cel badania opublikowanego w pracy 1, Kandydat pisze: „Celem badania była ocena wpływu IL-4 na ekspresję czynników związanych z odpowiedzią na stan zapalny...", celem jednak była ocena wpływu IL-4 na ekspresję czynników związanych ze stanem zapalnym. Odpowiedź zapalna i odpowiedź na stan zapalny to różne aspekty.
- W dalszym opisie tej samej publikacji Kandydat przedstawia szczury jako materiał badawczy. W tej pracy nie szczury były materiałem badawczym a hodowane *in vitro* komórki izolowane od tych zwierząt, na co już wyżej zwracam uwagę.
- Przedstawiając publikację 2 Kandydat pisze, że „*Tkanka tłuszczowa jest głównym źródłem krążących egzosomalnych mikroRNA....*". Jest raczej niemożliwe, żeby tkanka tłuszczowa była tym głównym źródłem. Również Thomou i wsp., na których się Kandydat powołuje, podkreślają, że jest to istotne (nie: główne) źródło.
- Na str. 8 (praca 2) czytamy „*... wykazano, że zmieniona ekspresja miRNA wpływa nie tylko na nasilenie odpowiedzi zapalnej, ale także na metabolizm tkanki tłuszczowej, odpowiadając za zwiększony procentowy udział tkanki tłuszczowej u zwierząt uczulonych.*". Przeprowadzone badania nie uprawniają do takiego radykalnego wniosku. Wykazano, że miRNA o zmienionej ekspresji regulują ekspresję genów zaangażowanych w szlaki odpowiedzi zapalnej i metabolizmu tkanki tłuszczowej, ale nie przeprowadzono badań funkcjonalnych. Wnioski prawidłowo sformułowano w publikacji, gdzie ostrożniej potraktowano wnioskowanie w aspekcie związku przyczynowo skutkowego i wskazano na konieczność wykonania badań funkcjonalnych dla potwierdzenia uzyskanych korelacji.
- Analogiczne zastrzeżenie, które szerzej omówiłam już wyżej, przedstawiając poszczególne publikacje, mam odnośnie nieuprawnionego wniosku wyrażonego w ostatnim akapicie opisu publikacji 4 (str. 12): „*[...] po raz pierwszy wykazano, iż geny regulujące szlaki receptorów węchowych i smakowych oraz długie niekodujące RNA mogą być celem przewlekłego leczenia litem w zwierzęcym modelu manii.*",.
- Na str. 11 (praca 4) Kandydat mówi o trafności prognostycznej modelu, podczas gdy chodzi o trafność predykcyjną.
- Na str. 12, w opisie pracy 4 autor pisze: „*Przewlekłe podawanie litu u szczurów z wywołanymi zmianami zachowania charakterystycznymi dla manii wywołało istotne zmiany w ekspresji genów zaangażowanych w takie szlaki jak: [...], szlak związany z długimi niekodującymi cząsteczkami RNA (lncRNA).*" Taki szlak nie istnieje. Ze względu na funkcje tych cząsteczek, prawdopodobnie wszystkie szlaki są z nimi związane. Autorzy publikacji wykazali natomiast, że następują zmiany ekspresji lncRNA.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując, wysoko oceniam dorobek naukowy, współpracę naukową, aktywność dydaktyczną i organizacyjną Kandydata. Badania naukowe Kandydata są bez wątpienia na dobrym poziomie naukowym i mają oddźwięk w międzynarodowym środowisku badaczy. Kandydat jest aktywnym i stale rozwijającym się naukowcem o dobrym warsztacie badawczym, realizującym badania naukowe we współpracy z wieloma ośrodkami; jest także czynnym nauczycielem akademickim. Tym bardziej dziwi dobór publikacji do osiągnięcia, sposób jego omówienia w autoreferacie i tytuł nadany osiągnięciu. Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr. Dawida Szczepankiewicza pt.: „Model zwierzęcy jako narzędzie do badania podłoża molekularnego wybranych chorób cywilizacyjnych człowieka" nie stanowi bowiem cyklu powiązanych tematycznie publikacji. Analiza poszczególnych prac włączonych przez Kandydata do cyklu jednoznacznie wykazuje, że problematyka „modelu zwierzęcego jako narzędzia do badań" w najmniejszym stopniu nie była choćby pobocznym wątkiem tych publikacji, w przeciwnym przypadku podlegałaby jakiejkolwiek dyskusji i jakiemukolwiek wnioskowaniu. Samo zastosowanie modelu zwierzęcego nie może być podstawą uznania, że badania pogłębiły problematykę wykorzystania zwierząt jako modeli chorób człowieka. Nota bene w jednej z czterech z prac „osiągnięcia" w ogóle nawet nie zastosowano takiego narzędzia. Powiązania tematycznego 4 wskazanych artykułów Kandydat nie wykazał również w autoreferacie. Mógł tutaj rozwinąć i uzasadnić wątki związane z modelami zwierzęcymi chorób człowieka, a przede wszystkim wyciągnąć wnioski odnoszące się do zagadnienia, które sam sformułował w tytule osiągnięcia. Takich wniosków nie ma. Tym samym przedłożone osiągnięcie nie „stanowi znacznego wkładu w rozwój dyscypliny" w zakresie odpowiadającym nadanemu tytułowi. Dodatkowo liczne błędy merytoryczne, które znalazły się w autoreferacie świadczą o braku dojrzałości naukowej, jaką powinien prezentować samodzielny pracownik naukowy. Wobec powyższego uważam, że dr Dawid Szczepankiewicz nie jest badaczem gotowym do samodzielnej pracy naukowej.

Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe, które jest podstawą ubiegania się dr. Dawida Szczepankiewicza o nadanie stopnia doktora habilitowanego, nie spełnia wymogów określonych w art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Negatywnie oceniam wniosek Kandydata o nadanie stopnia doktora habilitowanego i wnoszę o odmowę nadania dr. Dawidowi Szczepankiewiczowi tego stopnia naukowego.

KIEROWNIK
ZAKŁADU BIOLOGII NOWOTWORÓW
dr hab. n. med. Magdalena Chechlińska
Prof. Instytutu