

Poznań, 03.07.2021

Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr. Bartosza Wojtasia, pt. "Nowe markery prognostyczne oraz nowe cele terapii spersonalizowanej w glejakach złośliwych u ludzi"

Pan dr Bartosz Wojtaś uzyskał tytuł magistra inżyniera w zakresie biotechnologia w produkcji i ochronie zdrowia zwierząt nadany przez Międzywydziałowe Studium Biotechnologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie w 2007 roku. Pracę doktorską zatytułowaną „Poszukiwanie markerów molekularnych raka pęcherzykowego tarczycy”, przygotowaną w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej w Instytucie Onkologii, Oddział Gliwice pod kierunkiem prof. Barbary Jarzab obronił w 2013 roku. Praca ta realizowana była także w ramach stażu doktorskiego na Uniwersytecie w Lipsku w Zakładzie Endokrynologii i Nefrologii pod kierunkiem prof. Ralfa Pashke. Od grudnia 2013 roku dr Wojtaś zatrudniony jest w Pracowni Neurobiologii Molekularnej instytutu Biologii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Ocena dorobku publikacyjnego Habilitanta

Na karierę naukową pana doktora Bartosza Wojtasia składają się kolejno praca magisterska i doktorska oraz zatrudnienie w Pracowni Neurobiologii Molekularnej Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN w Warszawie (w przedstawionej dokumentacji brak informacji o stanowisku). Na całkowity dorobek habilitanta składają się prace powstałe w dwóch ośrodkach naukowych: Instytutu Onkologii w Gliwicach oraz Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN i obejmują 41 współautorskich prac naukowych, dla których Indeks Hirscha wynosi $h=13$, a liczba cytowań 438 (bez autocytowań). Ilość i charakter opublikowanych prac wskazują na dużą spójność tematyczną naukowych zainteresowań Habilitanta, związaną głównie z różnymi aspektami biologii nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem guzów mózgu. Od 2013 roku dr Wojtaś pracuje w bardzo dobrym zespole kierowanym przez prof. Bożenę Kamińską-Kaczmarek, a ekspertyza dr. Wojtasia z zakresu analiz bioinformatycznych wyników sekwencjonowania nowej generacji pozwoliła na jego udział jako współautora w licznych pracach, głównie z macierzystego zespołu. Dodatkowo współpraca z prof. Jackiem Kuźnickim czy prof. Piotrem Widłakiem zaowocowała również kilkoma artykułami eksperymentalnymi. W imponującym, moim zdaniem, całkowitym dorobku publikacyjnym Habilitanta zwraca uwagę jednak fakt, iż był on pierwszym autorem jedynie w czterech z nich (w tym dwóch przed uzyskaniem stopnia doktora). Podsumowując, dorobek pana dr. Wojtasia jest wartościowy. Prace są spójne tematycznie, kompleksowe i bogate metodycznie. Większość z nich ukazała się w bardzo dobrych czasopismach. O ich znaczeniu może świadczyć wysoka liczba cytowań. Wyraźnie widać, że Habilitant potrafi wykorzystać możliwości jakie daje praca i współpraca w bardzo dobrych zespołach badawczych.

Ocena osiągnięcia naukowego Habilitanta

Na osiągnięcie naukowe dr. Wojtasia zatytułowane „Nowe markery prognostyczne oraz nowe cele terapii spersonalizowanej w glejakach złośliwych u ludzi” składa się sześć prac opublikowanych w latach 2018-2020. Ich sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi 31,18 a łączna liczba cytowań 19. Jest to niewielka liczba, jednak czynnikiem wpływającym na ten fakt z pewnością jest krótki czas, jaki upłynął od momentu opublikowania prac. W ramach ocenianego cyklu znalazło się pięć prac eksperymentalnych i jedna praca przeglądowa. W dwóch pracach eksperymentalnych dr Wojtaś jest autorem korespondencyjnym, w jednej- pierwszym autorem, a w pracy przeglądowej współautorem korespondencyjnym.

Artykuły opisujące osiągnięcie naukowe oparte są głównie o analizy bioinformatyczne i metody biologii obliczeniowej. W swoich pracach Habilitant skoncentrował się na poszukiwaniu nowych sposobów klasyfikacji guzów mózgu oraz nowych celów terapeutycznych. Dodatkowo celem podejmowanych przez Niego działań było zbadanie ich roli w procesie powstawania i nawrotu nowotworu za pomocą metod wysokoprzepustowych, głównie sekwencjonowania RNA, DNA i analizy metylacji DNA.

Glejak wielopostaciowy (GBM) charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją, inwazyjnością, powstawaniem ognisk martwicy, brakiem apoptozy i dynamiczną angiogenezą. Pomimo połączenia leczenia chirurgicznego z radio- i chemoterapią udaje się osiągnąć jedynie ograniczony sukces terapeutyczny wyrażony kilkumiesięcznym wydłużeniem okresu przeżycia pacjentów. Tworzenie ognisk wtórnych glejaka oraz jego wznowy, stanowią jedną z najważniejszych cech patofizjologicznych tych wysokozłośliwych guzów mózgu. Ze względu na brak wiarygodnych klinicznych wskaźników predykcyjnych, oraz dużą heterogenność histologiczną i molekularną, coraz większe znaczenie przypisuje się subklasyfikacji molekularnej GBM. Stąd też konieczne jest dogłębne poznanie biologii tego nowotworu, a szczególnie procesów prowadzących do jego progresji i tworzenia ognisk wtórnych, których powstawanie krytycznie wpływa na długość życia pacjenta.

W pracy „*Unveiling new interdependencies between significant DNA methylation sites, gene expression profiles nad glioma patients survival*” autorzy wyodrębnili 65 istotnych cech, głównie w obrębie wzorów metylacji genomu, które istotnie odróżniają krótko- i długoterminowe przeżycia pacjentów. W tym kontekście za cenne uznać należy odkrycie, iż są to głównie różnicowo zmetylowane regiony DNA, a nie markery ekspresji genów.

W celu lepszego zrozumienia i opisanie znaczenia metylacji DNA w glejakach w pracy „*Global DNA methylation patterns in human gliomas and their interplay with other epigenetic modifications*” autorzy zaprezentowali aktualną wiedzę na temat wzorców metylacji w glejakach oraz ich wpływ na takie procesy, jak modyfikacja histonów, globalna ekspresja genów czy architektura chromatyny. Praca ta bardzo dokładnie systematyzuje wiedzę na temat mechanizmów epigenetycznych w glejakach, wskazując m.in. na drastyczne różnice pomiędzy wzorami metylacji w obrębie podtypów nowotworów, a co za tym idzie na możliwość zastosowania różnych podejść terapeutycznych w zależności od występującego podtypu.

Praca pt. „*Glioma is driven by alterations in PI3K/Akt, RAS/MAPK pathways and characterized by collagen gene expression signature*” dotyczy badania podłoża genetycznego glejakomięsaków- nowotworów stanowiących jedną z grup glejaków złośliwych IDH-WT. Ponieważ klinicznie glejakomięsaki mają bardzo gwałtowny przebieg, a ryzyko zgonu pacjentów jest wyższe w porównaniu z GBM, poszukiwanie nowych podejść terapeutycznych ma istotne znaczenie praktyczne. Za pomocą metody sekwencjonowania z celowanym wzbogaceniem określono profil molekularny glejakomięsaków i wskazano istotne różnice w porównaniu z glejakami. Wykazano, iż w badanej grupie nowotworów gen PTEN jest częściej zmieniony, co sugeruje, że terapia nacelowana na szlak regulowany przez PTEN mogłaby być użyteczna w leczeniu tego typu nowotworu. Dodatkowo, autorzy wykazali także istotne różnice w sygnaturze genów kodujących kolageny, co sugeruje bardziej mezenchymalny fenotyp nowotworu i bogate w macierz zewnątrzkomórkową mikrośrodowisko tych guzów. Istotnym osiągnięciem wynikającym z tej pracy jest, moim zdaniem, przede wszystkim identyfikacja profilu transkryptomicznego związanego z agresywnym fenotypem glejakomięsaków. Może to dostarczyć potencjalnych wskazówek w kierunku terapii celowanych.

Praca „*Aberrantly expressed RECQL4 helicase supports proliferation and drug resistance of human glioma cells and glioma stem cells*” wykazała nowe mutacje w genach kodujących helikazy oraz deregulację w poziomie ekspresji kodujących je genów. Szczególnie interesujące wydają się być mutacje w obrębie 2 genów: TOP2A oraz RECQL4. Potwierdzono mitochondrialną lokalizację helikazy RECQL4 oraz wykazano znacząco podniesiony poziom akumulacji tego białka w glejakach. Zastosowanie linii typu knock-out (KO) doprowadziło do wykazania, iż RECQL4 ma związek z niestabilnością genomu jądrowego oraz z opornością linii komórkowych na chemioterapeutyki. Autorzy sugerują, iż helikaza RECQL4 oraz zmiany w poziomie jej ekspresji mogą być istotnym czynnikiem predystynującym pacjentów do badań z zastosowaniem inhibitorów PARP.

Kolejna praca stanowiąca część dorobku naukowego Habilitanta pt. „*Identification of the immune gene expression signature associated with recurrence of high-grade gliomas*” dotyczy identyfikacji markerów molekularnych progresji glejaków i tworzenia wznowy nowotworowej. Analiza wyników celowanego sekwencjonowania DNA wykazała istotne różnice w przypadku wariantów somatycznych pomiędzy guzami pierwotnymi i wznowami.

Jedną z bardzo interesujących okazała się być mutacja w genie ZNF384 prowadząca do zmiany ramki odczytu. Dodatkowo, autorzy wskazują na obniżenie poziomu ekspresji genów związanych ze splicingiem mRNA, cyklem komórkowym i naprawą DNA we wznowach guzów, przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu ekspresji genów związanych z sygnalizacją interferonową. Ciekawą obserwacją jest także występowanie większej liczby całkowicie nowych wariantów splicingowych we wznowach guza, co koreluje z identyfikacją zdarzeń związanych z zaburzeniami funkcji spliceosomu i przetwarzania mRNA. Analiza transkryptomiczna została także wykorzystana pośrednio do profilowania mikrośrodowiska guza, co pokazało istotne różnice w liczbie komórek odpornościowych oraz zwiększoną akumulację wielu immunoglobulin.

Zwieńczeniem cyklu publikacji Habilitanta jest praca pt. „*Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes*”. Praca ta wykonana we współpracy z prof. Marią Łastowską miała na celu wskazanie markerów diagnostycznych guzów dziecięcych, co w przypadku tego nowotworu ma kolosalne znaczenie dla podjętego leczenia. Prawidłowe określenie podtypu molekularnego jest bowiem konieczne dla odpowiedniego dobrania terapii. Na podstawie przeprowadzonych analiz wyselekcjonowano geny markerowe dla czterech, dotychczas bardzo trudno diagnozowalnych guzów mózgu u dzieci.

Podsumowując tę część, uważam iż prace tworzące osiągnięcie naukowe dr. Bartosza Wojtasia, stanowią tematycznie spójny zbiór publikacji dotyczących identyfikacji nowych cząsteczek o potencjale diagnostycznym i terapeutycznym. Jestem przekonana, iż wyniki te stanowią cenne wskazówki do projektowania nowych podejść terapeutycznych w glejaku wielopostaciowym. Zupełnie odrębnym jest fakt, iż Autoreferat, moim zdaniem nie został przygotowany właściwie. Jest to zbiór krótkich streszczeń każdej z publikacji stanowiących trzon osiągnięcia naukowego. Zabrakło w nim podsumowania, wskazania najważniejszych i najcenniejszych wyników prac własnych. Nie znalazł się tam także rozdział wskazujący na dalsze plany badawcze Habilitanta, co poważnie utrudnia ocenę samodzielności naukowej dr. Wojtasia.

Ocena pozostałej aktywności naukowej

Trudno ocenić pozostałą aktywność naukową Habilitanta, ponieważ w Autoreferacie zabrakło rozdziału opisującego te osiągnięcia dr. Wojtasia, które nie znalazły się w części głównej.

Ponieważ, poza publikacjami, prezentacja wyników na forach międzynarodowych to część koniecznej i wskazanej aktywności naukowej, chciałabym zwrócić uwagę także na fakt, iż w dorobku Habilitanta prezentacji konferencyjnych było bardzo niewiele i były to prawie wyłącznie prezentacje posterowe. Uważam, że w przyszłości warto byłoby zwiększyć tego typu aktywność, zwłaszcza w formie wykładów i prezentacji ustnych.

Niestety, nie można również nie zauważyć również faktu, iż Habilitant, poza grantem Preludium w latach 2012-2015 uzyskanym w miejscu realizacji pracy doktorskiej, nie był i nie jest kierownikiem żadnego projektu badawczego, a jedynie wykonawcą w kilku grantach badawczych. Dość zaskakujące było w tym kontekście stwierdzenie Habilitanta, iż odkrycie mutacji w genie REQL4, będące jednym z ważniejszych jego osiągnięć „pchnęły Prof. Kamińską do napisania grantu”, a nie stały się podstawą do aplikowania o własny projekt. Jestem przekonana, że tak duży dorobek Habilitanta z pewnością wsparłby znacząco taką aplikację.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego Habilitanta

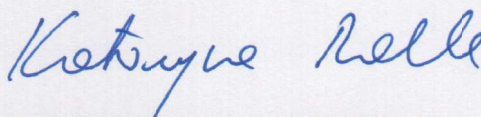
Doświadczenie dydaktyczne Habilitanta jest zdecydowanie niewielkie, co oczywiście może wynikać głównie z charakteru zatrudnienia w jednostce badawczej nie prowadzącej dydaktyki porównywalnej z dydaktyką uniwersytecką. Opieka nad jednym magistrantem oraz pełnienie funkcji promotora pomocniczego w jednym przewodzie habilitacyjnym wydają mi się jednak bardzo małą aktywnością, nawet jak na pracownika jednostki badawczej. Przedstawiona dokumentacja nie zawiera informacji wskazujących na doświadczenie w kierowaniu grupą badawczą czy w koordynacji badań. To stanowi zdecydowanie słaby punkt wniosku. Również udział Habilitanta w pracach organizacyjnych na rzecz jednostki czy środowiska naukowego oraz o popularyzacji nauki jest raczej niewielki.

Wnioski końcowe

Przedstawiony mi do oceny dorobek będący podstawą postępowania habilitacyjnego pana dr. Bartosza Wojtasia, w tym cykl prac zatytułowany *"Nowe markery prognostyczne oraz nowe cele terapii spersonalizowanej w glejakach złośliwych u ludzi"* opisuje oryginalne, wartościowe wyniki badań zmierzających do poznania biologii glejaka. Całkowity dorobek publikacyjny dr. Wojtasia jest znaczący zarówno pod względem ilości, jak i jakości prezentowanych prac i wyników. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe ukazały się w dobrych czasopismach, a dr. Wojtaś jest wiodącym autorem większości z nich. Dlatego nie mam wątpliwości, że spełniają kryteria dorobku wymaganego przy postępowaniu habilitacyjnym. Doświadczenie dydaktyczne i organizacyjne pana dr. Bartosza Wojtasia jest natomiast zdecydowanie nieduże i stanowi bardzo słaby punkt wniosku, co niestety może stawiać pod znakiem zapytania przyszłą możliwość budowania własnego zespołu badawczego. Podsumowując, najsilniejszym punktem wniosku habilitacyjnego jest jakość opublikowanych prac i wartość merytoryczna wyników stanowiących osiągnięcie naukowe.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że dorobek dr. Bartosza Wojtasia spełnia ustawowe kryteria stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego i zwracam się do wysokiej Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie o pozytywne rozpatrzenie złożonego przez Niego wniosku i nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Z poważaniem



Dr hab. Katarzyna Rolle, prof. ICHB PAN