

prof. dr hab. Mariusz Ozimek  
Akademia Wychowania Fizycznego  
(Akademia Kultury Fizycznej)  
im. Bronisława Czecha w Krakowie  
Al. Jana Pawła II 78  
31-571 Kraków

Kraków, 11 stycznia 2025 r.

### **Recenzja**

#### **osiągnięcia i dorobku naukowego oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr. inż. Tomasza Wypycha w związku z postępowaniem ws. nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.**

#### **Charakterystyka ogólna i podstawowe dane o Kandydacie oraz informacje o zatrudnieniu w instytutach badawczych, na wydziałach lub w szkołach artystycznych**

Karierę naukowo-zawodową w jednostkach naukowych, dr inż. Tomasz Wypych, rozpoczął od odbytych staży magisterskich w Instytucie Zdrowia w Luksemburgu pod kierunkiem prof. Claude Mullera (2009 rok) oraz w Zakładzie Biologii Komórki, w Akademickim Centrum Medycznym pod opieką naukową prof. Esther de Jong oraz prof. Martijn Kapsenberg (2010 rok). Następnie uzyskał tytuły zawodowe inżyniera biotechnologii (2010 rok) w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie a w kolejnym roku z wyróżnieniem magistra nauk biomedycznych (2011 rok) w Uniwersytecie w Amsterdamie.

Kontynuując, w latach 2012-2016, pracę naukową m.in. pod kątem pracy doktorskiej w Instytucie Badań w Biomedycynie (Bellinzona, Szwajcaria) przy współpracy i pod kierunkiem prof. Federica Sallusto i prof. Antonio Lanzavecchia, Habilitant uzyskał w 21 marca 2016 roku stopień doktora, *insigni cum laude*, w tymże Instytucie Uniwersytetu Berneńskiego. Tytuł pracy doktorskiej: „Rola limfocytów B jako komórek prezentujących antygen w mysim modelu astmy”. Promotorami pracy byli prof. Federica Sallusto i prof. Antonio Lanzavecchia. Uzyskanie stopnia doktora znajduje potwierdzenie w dokumentacji przedstawionej przez Kandydata, załącznik nr 5 kopia dokumentu potwierdzająca posiadanie stopnia doktora oraz tłumaczenie tejże kopii na język polski przez tłumacza przysięgłego języka angielskiego.

W kolejnych latach Habilitant kontynuował rozwój naukowy m.in.:

- odbywając staż podoktorski (09.2016 – 11.2018), Oddział Pulmonologii, Szpital Uniwersytecki w Lozannie, Laboratorium prof. Benjamina Marslanda, Lozanna, Szwajcaria,
- jako pracownik naukowy z tytułem doktora (11.2018 – 03.2021), Wydział Immunologii i Patologii, Uniwersytet Monasha, Laboratorium prof. Benjamina Marslanda, Melbourne, Australia;
- kierownik grupy (od kwietnia 2021), Pracownia Badań Mikrobiomu, Instytut Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska.

Z przedstawionej dokumentacji sprawy nie wynika (brak informacji), czy Kandydat ubiegał się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W związku z powyższym brak jest informacji o ewentualnym przebiegu i zakończeniu wcześniejszego postępowania.

## **Informacje wprowadzające oraz dotyczące obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowania habilitacyjnego, w tym obowiązujących kryteriach oceny**

Rada Doskonałości Naukowej, działając na podstawie art. 221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r., poz. 742) na posiedzeniu w dniu 15 października 2024 r. dokonała wyznaczenia części składu komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr. inż. Tomaszowi Wypychowi w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne, wszczętym w dniu 14 sierpnia 2024 r. (pismo DRKN.Z6.400.49.2024 z dnia 16 października 2024r.).

Ocena, w nawiązaniu do powyższego pisma z Rady Doskonałości Naukowej, została wykonana na podstawie Uchwały nr 15/RN/GE/2024 Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN z 26 listopada 2024 r i podjętej decyzji o powołaniu komisji habilitacyjnej dr. inż. Tomasza Wypycha. O powołaniu mojej osoby jako recenzenta Komisji zostałem poinformowany przez Panią Prof. dr hab. Agnieszkę Dobrzyń Dyrektora Instytutu Biologii Doświadczalnej (pismo RN-124/53/2024, z dnia 2 grudnia 2024 r., data otrzymania 9.12.2024 r.).

Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, a ocenę całościowego dorobku Kandydata oparto w szczególności na podstawie art. 219. ust. 1 pkt. 2b i 3. warunki nadania stopnia doktora habilitowanego ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020, art. 2019).

Stanowią one co następuje:

1. Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:
  - 1) posiada stopień doktora;
  - 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
    - a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub
    - b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub
    - c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;
  - 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

## Ocena jednotematycznego cyklu prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe dr. inż. Tomasza Wypycha na stopień doktora habilitowanego

Dr inż. Tomasz Wypych mając ponad piętnastoletnie doświadczenie w charakterze pracy nauczyciela akademickiego oraz udokumentowany dorobek naukowy zwrócił się w dniu 13 sierpnia 2024 r. z wnioskiem do Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN w Warszawie za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Zgodnie z zapisami wynikającymi z art. 219 ust. 1 pkt 2 ppkt b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, dr inż. Tomasz Wypych wskazał cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach naukowych (wszystkie po uzyskaniu ostatniego stopnia naukowego), zdefiniowanych przez siebie jako osiągnięcie naukowe, a ujęte pod wspólnym tytułem „*Identyfikacja oddziaływań gospodarz-mikrobiota zapobiegających rozwojowi astmy*”, omówiony w sposób uporządkowany w załączonej dokumentacji.

Na wskazane powyżej osiągnięcie składają się trzy oryginalne publikacje (w dwóch Habilitant jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym) i osiem przeglądów literatury (w czterech jest pierwszym autorem, w trzech drugim, siedem razy autorem korespondencyjnym), które dotyczą dwukierunkowej interakcji między gospodarzem a mikrobiotą, kształtujące podatność na choroby układu oddechowego. Wszystkie prace zamieszczone były w wysoko punktowanych, uznanych na gruncie polskim i międzynarodowym, czasopismach naukowych (IF 4.0-36,3, MNiSW 100–200 pkt.), m.in. *J Allergy Clin Immunol* (IF5: 29,6, MNiSW: 200), *Immunity* (IF5: 36,3, MNiSW: 200), *Nat Immunol* (IF5: 29,6, MNiSW: 200), *Trends Immunol* (IF5: 18,2, MNiSW: 200).

Łączny Impact Factor publikacji wskazanych jako osiągnięcie wynosi 158,3 (IF na podstawie roku publikacji wg Web of Science), 5-letni IF wynosi 163,5, a łączna liczba punktów MNiSW wynosi 1620 (5-letni Impact Factor (IF5) według Web of Science z dnia 22.04.2024 r., MNiSW według listy z dnia 05.01.2024 r., Cytowania: Web of Science (WoS) z 13.08.2024 r. i Google Scholar (GS) z 13.08.2024 r.). Prace wskazane jako osiągnięcie naukowe opublikowane zostały po uzyskaniu ostatniego awansu naukowego.

Habilitant wskazał i opisał swój udział w publikacjach zgłoszonych do osiągnięcia naukowego jako świadczący o Jego wiodącej roli w planowaniu profilu czy projektu badań, wyborze literatury, pracach badawczych, tworzeniu i korekcie manuskryptu, interpretacji otrzymanych wyników oraz ich dyskusji czy pełnił ważną rolę autora korespondencyjnego.

W pracach współautorskich, Kandydat nie przedstawił w załączonej dokumentacji oświadczeń współautorów odnośnie szczegółowego wyjaśnienia Jego wkładu w powstanie tych publikacji, jak również brak jest załączonych kopii tych artykułów co ogranicza określenie dokładnej roli Kandydata we współautorstwie tych prac (są one dostępne w naukowych bazach danych).

Są to:

### Oryginalne artykuły:

1. **Wypych TP\***, Marzi R, Wu GF, Lanzavecchia A, Sallusto F\*. Role of B cells in TH cell responses in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1395-

1410. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.001. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28889953; PMCID: PMC6594185. \*autor korespondencyjny. IF5: 11.4 Punkty MNiSW: 200, Cytowania: 29 (WoS) 46 (GS)
2. **Wypych, TP\***, Pattaroni, C., Perdijk, O., Yap, C., Trompette, A., Anderson, D., Creek, D., Harris, NL and Marsland, BJ\*. Microbial metabolism of L-tyrosine protects against allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 22, 279–286 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00856> \*autor korespondencyjny. IF5: 29.6 Punkty MNiSW: 200, Cytowania: 51 (WoS) 70 (GS)
  3. Perdijk, O\*, Butler, A, Macowan, M., Chatzis, R, Bulanda, E. , Grant, RD, Harris, NL., **Wypych, TP\*#** and Marsland, BJ\*#. Indole-3-propionic acid production in early life prevents exaggerated allergic inflammation in adulthood, *Immunity*, 2024 Jul 6:S1074-7613(24)00316-9. doi: 10.1016/j.immuni.2024.06.010. pub ahead of print. PMID: 39013465. \*autor korespondencyjny, #ostatni autorzy. IF5: 36.3 Punkty NiSW: 200, Cytowania: 0 (WoS) 1 (GS)

### Artykuły przeglądowe:

1. Wolska, M.; **Wypych, T.P\***; Rodríguez-Viso, P. The Influence of Premature Birth on the Development of Pulmonary Diseases: Focus on the Microbiome. *Metabolites* 2024, 14, 382. <https://doi.org/10.3390/metabo14070382> \*autor korespondencyjny. IF5: 4.0 Punkty MNiSW: 100, Cytowania: 0 (WoS) 0 (GS)
2. **Bulanda E, Wypych TP\***. (2023) Microbes, antibodies, and breastfeeding as the trans-generational axis of microbiota maturation. *Allergy*. 2023;00:1–3. DOI: 10.1111/all.15713 \*autor korespondencyjny. IF5: 10.4 Punkty MNiSW: 140, Cytowania: 0 (WoS) 0 (GS)
3. *Godlewska, U, Bulanda E & Wypych TP\** (2022). Bile acids in immunity: Bidirectional mediators between the host and the microbiota, *Front. Immunol.* 13:949033. doi: 10.3389/fimmu.2022.949033 \*autor korespondencyjny. IF5: 8.0 Punkty MNiSW: 140, Cytowania: 22 (WoS) 33 (GS)
4. *Bulanda, E. & Wypych, TP\** (2022). Bypassing the Gut-Lung Axis via Microbial Metabolites: Implications for Chronic Respiratory Diseases, *Front. Microbiol.* 13:857418. doi: 10.3389/fmicb.2022.857418. \*autor korespondencyjny. IF5: 6.2 Punkty MNiSW: 100, Cytowania: 6 (WoS) 9 (GS)
5. **Wypych, TP\***, Wickramasinghe, LK., Marsland, BJ.\* (2019). The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol* 20, 1279-1290. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9> \*autor korespondencyjny. IF5: 29.6 Punkty MNiSW: 200. Cytowania: 308 (WoS) 448 (GS)
6. **Wypych, TP\***, & Marsland, BJ.\* (2018). Antibiotics as instigators of microbial dysbiosis: implications for asthma and allergy. *Trends Immunol* 39, 697-711, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.02.008> \*autor korespondencyjny. IF5: 18.2 Punkty MNiSW: 200, Cytowania: 66 (WoS) 89 (GS)
7. **Wypych, TP.**, Marsland, BJ., Ubags, NDJ. (2017). The Impact of Diet on Immunity and Respiratory Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 14(Supplement\_5):S339-S347. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-255AW. IF5: 7.2 Punkty MNiSW: 100, Cytowania: 56 (WoS) 115 (GS)

8. **Wypych, TP.\***, & Marsland, BJ. (2017). Diet Hypotheses in Light of the Microbiota Revolution: New Perspectives. *Nutrients* 9(6), 537. Doi:10.3390/nu9060537; \*autor korespondencyjny. IF5: 6.6 Punkty MNiSW: 140, Cytowania: 20 (WoS) 32 (GS)

### **Ocena wskazanego przez Kandydata osiągnięcia naukowego, w tym, czy stanowi ono znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej**

Ogólnym celem wskazanych przez Habilitanta badań było zrozumienie interakcji między gospodarzem a mikrobiotą i ich roli w kształtowaniu podatności na astmę, oraz wykorzystanie tych oddziaływań z pożytkiem dla zdrowia gospodarza.

W pierwszym kroku do rozwikłania tej sieci zależności Kandydat scharakteryzował funkcję limfocytów B w odpowiedziach alergicznych wykraczającą poza produkcję przeciwciał klasy IgE. Habilitan stwierdził, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w zaostrzeniu przebiegu astmy i wskazał na znaczenie zróżnicowanego repertuaru przeciwciał w tym procesie (Publikacja #1). W świetle pojawiających się dowodów na to, że przeciwciała wpływają na skład mikrobioty, a skład mikrobioty wpływa na dotkliwość objawów astmy, postawiono hipotezę, że manipulowanie repertuarem przeciwciał w tym układzie może stanowić potężne narzędzie do ochrony gospodarza przed alergią i astmą. W publikacji nr 2 Habilitant potwierdził powyższą hipotezę wykazując w eksperymentach *in vivo*, że myszy z ograniczonym repertuarem przeciwciał miały istotne zmiany w składzie mikrobioty i były chronione przed astmą. Publikacja ta otworzyła drogę do wykorzystania wybranych bakterii jako probiotyków, a ich produktów jako postbiotyków. W publikacji #3 Kandydat i współautorzy odkryli występowanie określonego przedziału czasowego, podczas którego antybiotykoterapia powoduje nieodwracalne zmiany metabolizmu tryptofanu przez mikrobiom. Konsekwencją tego jest utrata zdolności syntezy kwasu indol-3-propionowego oraz trwałe zaburzenia funkcji komórek nabłonkowych płuc. Co ważne, suplementacja diety myszy kwasem indol-3-propionowym w czasie trwania antybiotykoterapii zapobiegła zaburzeniom funkcji komórek nabłonkowych płuc oraz rozwojowi astmy w późniejszym okresie życia. Dane te mogą stanowić pierwszy krok do wdrożenia leczenia wspomagającego w połączeniu z antybiotykoterapią w celu zapobiegania rozwojowi alergii i astmy.

Natomiast, w serii powiązanych przeglądów literatury od 2017 do 2024 roku (powyższy przeglądy literatury #1-8), Kandydat kompleksowo omówił obecne strategie i przyszłe kierunki w odniesieniu do roli mikrobioty w odporności układu oddechowego.

### **Opis głównych osiągnięć naukowych (publikacje)**

Publikacja 1: *Rola limfocytów B w odpowiedzi komórek TH w mysim modelu astmy.*

W tym manuskrypcie opisano wyniki badań nad inicjacją aktywności podgrupy limfocytów T pomocniczych - Th2. Aktywność komórek Th2 nasila się w alergiach, więc odkrycie molekularnych mechanizmów prowadzących do jej różnicowania/prolifracji może pomóc w opracowaniu nowych sposobów zapobiegania tym przypadłościom lub ich leczenia. Postawiono hipotezę, że to limfocyty B mogą prezentować antygeny naiwnym limfocytom T i różnicować je do odpowiedzi typu Th2 ponieważ to limfocyty B dysponują unikalną kombinacją silnego sygnału dostarczanego przez receptor komórek B (ang. B cell receptor, BCR)

o wysokim powinowactwie do alergenu i słabego sygnału od cząsteczek współstymulujących, eksprymowanych na niskim poziomie.

Aby przetestować postawioną hipotezę, Kandydat i współautorzy użyli transgenicznego szczepu myszy, u których tylko limfocyty B wykazują ekspresję MHC-II, a przez to są jedynymi komórkami zdolnymi do prezentowania antygenów komórkom pomocniczym T. Wbrew przyjętym założeniom, przy pierwszej ekspozycji na alergen komórki B nie były w stanie zainicjować odpowiedzi Th2, ale zamiast tego zainicjowały silne odpowiedzi Th1 i Th17. Była to nieoczekiwana obserwacja, ponieważ uważa się, że odpowiedź Th1/17 wymaga silnej stymulacji przez profesjonalne komórki prezentujące antygen, takie jak komórki dendrytyczne. Tymczasem dopiero po wielokrotnych ekspozycjach na alergen komórki B przyjęły rolę we wzmacnianiu odpowiedzi typu 2, a przestały wpływać na odpowiedź Th1/17. Co więcej, ani przy pierwszej ekspozycji na HDM, ani przy kolejnej, limfocyty B nie polegały na swoistości BCR przy internalizacji alergenu. Podważyło to wieloletni dogmat, że limfocyty B mogą skutecznie internalizować i prezentować antygen tylko wtedy, gdy posiadają rzadki BCR o wysokim powinowactwie do tego antygeny.

Analizując rolę limfocytów B jako komórek prezentujących antygen w astmie, opisano, jak różne pełnią one funkcje na różnych etapach ekspozycji na alergen. Z jednej strony są one zdolne do wzmacniania trwającej odpowiedzi Th2 w fazie przypominania, z drugiej strony są nieskuteczne w jej uruchomieniu w fazie uczulenia, w której z kolei wzmacniają odpowiedzi Th1 i Th17. W obu sytuacjach limfocyty B niespecyficzne względem HDM internalizują go równie wydajnie, jak komórki z BCR o wysokiej swoistości. Z kolei, usunięcie komórek B przed uczuleniem na alergen lub ponowną ekspozycją doprowadziło do dramatycznego zmniejszenia charakterystycznych cech astmy.

Przedstawione dane doprowadziły Habilitanta i współautorów do ważnych postępów w zrozumieniu roli limfocytów B jako komórek prezentujących antygen w alergii i pomogły wyjaśnić kilka kontrowersji w tej dziedzinie. Ponadto wskazały one na potencjał terapeutyczny terapii deplecji komórek B w ciężkich przypadkach astmy.

Publikacja 2: *Metabolizm L-tyrozyny przez mikrobiotę chroni przed alergicznym zapaleniem dróg oddechowych.*

Punktem wyjścia do kolejnego projektu i ostatecznie publikacji, który Habilitant zaprojektował w trakcie badań nad prezentacją antygenów przez limfocyty B, stał się dodatkowy eksperyment. Jego zamiarem było potwierdzenie niezależności wychwytywania antygenów HDM od swoistości BCR wywołując alergię u myszy transgenicznych o monoklonalnym repertuarze przeciwciał, w tym także receptorów komórek B, wykazujących swoistość dla modelowego antygeny, lizozymu jaja kurzego (ang. hen egg lysozyme, HEL). Myszy te (znane jako „MD4”, a ich klon przeciwciał znany jako „HyHEL-10”) zostały wygenerowane ponad trzy dekady temu (80) i stanowiły nieocenione narzędzie do badania różnych zagadnień związanych z biologią limfocytów B. Jednak ich zastosowanie w niniejszym eksperymencie okazało się niemożliwe, ponieważ ku zaskoczeniu Autora, nawet myszy MD4 kontrolne, czyli bez deplecji komórek B, nie rozwinęły żadnych objawów alergicznego zapalenia dróg oddechowych. Ochrona ta nie była spowodowana brakiem zróżnicowanego repertuaru przeciwciał u myszy MD4, ponieważ myszy o zbliżonych ograniczeniach nie były chronione. Zarówno szczep JHT (-/-) nieposiadający funkcjonalnych limfocytów B, jak i linia myszy transgenicznych T11μMT

ekspresyjnych BCR rozpoznający jeden określony antygen, wykazywały charakterystyczne markery odpowiedzi alergicznej na HDM (81; 82). Ochronę myszy MD4 przypisano specyficznej dla nich mikrobiocie, ponieważ jej przeniesienie na myszy typu dzikiego wolne od zarazków odtworzyło tę ochronę. W kolejnych latach Habilitant odkrył, że w kształtowaniu składu mikrobioty myszy MD4 wyjątkową rolę odgrywały przeciwciała HyHEL-10.

Aby zrozumieć związek między przeciwciałami a mikrobiotą, Kandydat i współautorzy przeanalizowali wiązanie przeciwciała HyHEL-10 z bakteriami w kale. Przeciwciała MD4 w kale były zarówno specyficzne dla HEL, jak i powlekały bakterie kałowe. Oczekiwano, że interakcje między przeciwciałami HyHEL-10 a mikrobiotą będą złożone i zdominowane przez negatywną selekcję związanych bakterii. Co zaskakujące, Autorzy znaleźli tylko 7 taksonów bakterii, które były opłaszczane przeciwciałami, a względna liczebność wszystkich z nich była podwyższona w szczepie MD4 (83). Potwierdza to dominującą rolę selekcji pozytywnej bez dowodów na selekcję negatywną w powyższych warunkach. Dalszego wsparcia dla tych wniosków dostarcza analiza głównych składowych (ang. Principal Component Analysis, PCA), w której mikrobiota myszy T11 $\mu$ MT lub JhT-/- grupowała się oddzielnie od MD4, a żaden z „taksonów MD4” nie był obecny w T11 $\mu$ MT lub JhT-/- (dane nie pokazane). Bakterie związane z przeciwciałami HyHEL-10 prawdopodobnie działały jako „gatunki kluczowe” i dalej kształtowały skład mikrobioty poprzez interakcje między drobnoustrojami, ponieważ odmienność w składzie mikrobioty myszy MD4 nie ograniczała się do taksonów związanych z przeciwciałami, ale dotyczyła też bakterii nieopłaszczonych (83).

W dążeniu do wyjaśnienia, w jaki sposób mikrobiota MD4 chroni myszy przed astmą, zaobserwowano, że mikrobiom MD4 na drodze presji selekcyjnej wywieranej za pośrednictwem przeciwciał został wzbogacony o bakterie metabolizujące L-tyrozinę (83). Końcowy produkt tego szlaku metabolicznego, siarczan p-krezolu (ang. p-cresol sulfate, PCS) został wchłonięty do krwiobiegu, dotarł do dróg oddechowych i oddziaływał na nabłonek dróg oddechowych, hamując produkcję chemoatraktantu dla komórek dendrytycznych, CCL20 wstrzymując ich napływ i zmniejszając stan zapalny, a tym samym nasilenie astmy.

Ponieważ stwierdzono, że PCS wiąże receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal growth factor receptor, EGFR) (84), upośledzona produkcja CCL20 mogła wynikać, przynajmniej częściowo, z zaburzenia synergistycznego działania EGFR i Toll-podobnego receptora 4, w optymalnym przekazywaniu sygnału zapalnego (85; 86). Zostało to pośrednio poparte obserwacją, że ligandy EGFR (naskórkowy czynnik wzrostu i amfiregulina) lub inhibitor (gefitynib) częściowo odtworzyły efekt PCS.

Podsumowując, Habilitant i współautorzy wykazali, że: a) selekcja drobnoustrojów jelitowych za pośrednictwem przeciwciał wpływa na skuteczność asymilacji L-tyrozyny z diety i na ogólnoustrojowy metabolom myszy, b) L-tyrozyna i jej dalszy metabolit, siarczan p-krezolu (PCS), chronią myszy przed alergicznym zapaleniem dróg oddechowych, c) PCS selektywnie hamuje produkcję CCL20, chemoatraktantu dla komórek dendrytycznych, przez komórki nabłonka dróg oddechowych. Uzyskane dane ujawniły nowy metabolit przeciwwzapalny aktywny w osi jelitowo-płucnej, określiły jego mechanizm działania i wykazały jego potencjał terapeutyczny w kontekście astmy.

Pracując nad wyłaniającym się tu tematem dotyczącym wpływu mikrobiomu na odporność układu oddechowego, Habilitant opublikował kilka artykułów przeglądowych na temat roli diety, mikrobiomu i odporności w zdrowiu układu oddechowego (przegląd literatury nr 6,

nr 7 i nr 8) i wskazałem na strategię oparte na mikrobiomie rozważane w klinice (przegląd literatury nr 5).

Po założeniu laboratorium w Instytucie Nenckiego Kandydat do stopnia doktora habilitowanego kontynuował pracę nad tematem metabolitów drobnoustrojów i przyczynił się do rozwoju świadomości społeczeństwa, publikując artykuły przeglądowe i perspektywy (przegląd literatury nr 1, nr 2 i nr 3), jednocześnie koordynując projekt związany z metabolizmem tryptofanu w alergii i astmie na Uniwersytecie Monash w Melbourne (wraz z prof. Benjaminsenem Marslandem).

Publikacja 3: *Produkcja kwasu indolo-3-propionowego we wczesnym okresie życia zapobiega przesadnemu zapaleniu alergicznemu w wieku dorosłym.*

W tym manuskrypcie Habilitant i współautorzy starali się wyjaśnić mechanizmy leżące u podstaw epidemiologicznego związku między ekspozycją na antybiotyki we wczesnym okresie życia a zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy w wieku dorosłym. Aby rozpocząć określanie tych mechanizmów, najpierw Autorzy stworzyli model myszy, który odzwierciedla zjawisko kliniczne. W modelu tym czasowe zaburzenie mikrobioty jelitowej we wczesnym okresie życia doprowadziło do zaostrzenia alergicznego zapalenia dróg oddechowych w wieku dorosłym, pomimo całkowitej rekonstrukcji składu mikrobioty przed ekspozycją na alergen. Jednakże, chociaż sam skład mikrobioty nie został zmieniony, ekspozycja na antybiotyki we wczesnym okresie życia doprowadziła do długoterminowych zmian w funkcjonowaniu mikrobioty, która mniej wydajnie metabolizowała L-tryptofan. Konsekwencją tego był obniżony poziom indolo-3-propionianu (IPA), jednego z kluczowych metabolitów tryptofanu. Niski poziom IPA zaburzał funkcje mitochondrialne komórek nabłonka dróg oddechowych, które stały się bardziej wrażliwe na alergeny roztoczy kurzu domowego i wydzielały większe ilości chemokin zapalnych. Co ważne, suplementacja IPA podczas ekspozycji na antybiotyki zapobiegała immunologicznemu rozregulowaniu komórek nabłonka dróg oddechowych i zaostrzeniu alergicznego zapalenia dróg oddechowych.

Przedstawione dane ujawniły nowy szlak, za pomocą którego mikrobiota jelitowa reguluje podatność na astmę. Otwiera to drzwi do terapeutycznego modulowania tego szlaku w celu zapobiegania rozwojowi astmy, na przykład jako terapii uzupełniającej antybiotyki przepisywane we wczesnym okresie życia. Artykuł ten wzbudził szerokie zainteresowanie w mediach i został wyróżniony w czasopiśmie *Nature Reviews Immunology*

Podsumowując wskazane powyżej osiągnięcie naukowe w postaci spójnego tematycznie cyklu publikacji należy zwrócić uwagę, iż w większości są one wynikiem pracy zespołowej, co nie dziwi, zważywszy na udział Kandydata w licznych projektach badawczych, a jednocześnie dowodzi o umiejętnościach do twórczej pracy w zespole. Prace te mają liczne walory naukowe, poznawcze i aplikacyjne, są w ocenie Rezenzenta wynikiem rzetelnie przeprowadzonych badań, w których bardzo często uczestniczyli uznani naukowcy ale też, co należy podkreślić, młoda kadra naukowa znajdująca się pod opieką Kandydata. Ponadto znacząca działalność naukowa prowadzona była w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w tym, co godne podkreślenia, w licznych instytucjach zagranicznych. Należy ocenić wskazane przez dr. inż. Tomasza Wypycha osiągnięcie naukowe jako stanowiące znaczny wkład w rozwój reprezentowanej przez Kandydata dyscypliny naukowej.



## Ocena dorobku naukowego dr. inż. Tomasza Wypycha w ujęciu scjentometrycznym całościowym

Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie stosowany jako wskaźnik naukometryczny):

- skumulowany IF publikacji Habilitanta wynosi **224,5** (wg Web of Science Core Collection na dzień 24.04.2024),
- skumulowany 5-letni IF publikacji Habilitanta wynosi **244** (wg Web of Science Core Collection na dzień 24.04.2024).

Liczba cytowań publikacji Kandydata (w tym odrębna lista autocytowań):

- według Web of Science publikacje Kandydata były cytowane **770** razy, z czego **757** razy bez autocytowań (dane na dzień 13.08.2024 r.),
- według strony Google Scholar publikacje Habilitanta były cytowane łącznie **1170** razy (dane na dzień 13.08.2024 r.).

Posiadany h-indeks Kandydata do stopnia doktora habilitowanego:

- H-index wynosi **10** według strony Web of Science (dane na dzień 13.08.2023 r.),
- H-index wynosi **10** według strony Google Scholar (dane na dzień 13.08.2023 r.).

Liczba punktów przyznanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego:

- sumaryczna liczba punktów przyznanych publikacjom wg. Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi **2560** (dane wykazu na dzień 05.01.2024 r.).

Podsumowując, przedstawiony w załączonej dokumentacji, dorobek dr. inż. Tomasza Wypycha pod względem artykułów naukowych i poglądowych opublikowanych w czasopiśmie posiadających współczynnik wpływu są to osiągnięcia naukowe obejmujące publikację 16 recenzowanych artykułów z zakresu immunologii i mikrobiomu. W 12 z nich Habilitant jest pierwszym, ostatnim lub autorem korespondencyjnym. Ponadto jest autorem 2 zgłoszeń patentowych.

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego, jak wynika z załączonej dokumentacji, nie posiada monografii, rozdziałów w monografii własnego autorstwa lub współautorstwa.

Wszystkie prace zostały opublikowane po roku 2016 czyli po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia naukowego doktora.

Oceniając zatem cały dorobek naukowy Kandydata, wraz i ze szczególnym uwzględnieniem prac wskazanych jako osiągnięcia habilitacyjne, należy podkreślić wysoki poziom naukowy badań prowadzonych przez Habilitanta oraz fakt, że podejmowana w tych pracach tematyka znajduje uznanie w opinii redaktorów i recenzentów w czasopiśmie naukowych o zasięgu międzynarodowym. Liczne cytowania publikacji Kandydata do stopnia doktora habilitowanego świadczą również o rozpoznawalności i docenianiu Jego działalności

w środowisku naukowym. Przytoczone powyżej dane bibliometryczne jednoznacznie wskazują, że dorobek naukowy dr. inż. Tomasza Wypycha spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego i w mojej ocenie jest wysoce wartościowy i wystarczający. Ponadto, w ocenie Recenzentaa, spełnione kryterium prowadzenia istotnej aktywności naukowej przez Habilitanta (co dodatkowo opisano poniżej), świadczy także o Jego samodzielności i dojrzałości naukowej.

### **Informacja o działalności i osiągnięciach organizacyjnych, popularyzujących naukę oraz dydaktycznych dr. inż. Tomasza Wypycha**

W ostatnich latach (2021-2024) Kandydat do stopnia doktora habilitowanego kierując grupą współpracowników w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego organizował i współorganizował konferencje, zjazdy czy seminaria m.in.:

- konferencja Doktorantów w Instytucie Nenckiego (2021 i 2022),
- konferencja "Neurons in action" w Warszawie (2023),
- konferencja Nenckiego dla Nauk Przyrodniczych (2024),

Habilitant był organizatorem sesji nt. „Regulacja metabolizmu komórkowego” podczas V Kongresu Biologii Polskiej w Szczecinie (BIO 2023) oraz nt. „Mikrobiom w odporności” na XVIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Immunologii Podstawowej i Klinicznej w Białymstoku (2024). Współorganizował również trójstronne spotkanie mające na celu zawężenie współpracy między Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M Nenckiego Polskiej Akademii Nauk, Instytutem Biochemii i Chemii Organicznej Czeskiej Akademii Nauk oraz Instytutem Fizjologii Czeskiej Akademii Nauk (NENCKI-IPHYS-IOCB retreat 2024).

Od listopada 2023 roku koordynuje Cykl Seminariów Instytutu Nenckiego. Na wykłady osobiście zapraszał kilku wybitnych prelegentów, w tym prof. Britte Engelhardt (Uniwersytet w Bernie, Szwajcaria), dr. Simone Becattini (Uniwersytet w Geneve, Szwajcaria), prof. Jeroen den Dunnen (Uniwersytet w Amsterdamie), dr. Rogera Geigera (Instytut Badań w Biomedycynie, Szwajcaria), dr. Isaaka Quast (Monash University, Melbourne, Australia), dr. Sabinę Górską (Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Hirszfelda), dr. Aleksandrę Kołodziejczyk (Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie), dr. Mateusza Ambrożkiewicza (Uniwersytet Charite, Berlin) i innych.

Kandydat angażował się również w obowiązki redakcyjne, członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism, w tym pełnił różne funkcje (np. redaktor naczelny, przewodniczący rady naukowej itp.) na przykład jako:

- gościnny redaktor naczelny - T cell biology, *Frontiers in Immunology* (2023),
- Edytor-Recenzent w *Frontiers in Immunology*, sekcja Mucosal Immunity (2021 - obecnie),
- Edytor-Recenzent w *Frontiers in Immunology*, sekcja Microorganisms in Vertebrate Digestive Systems (2022 - obecnie), Edytor-Recenzent w *Microorganisms* (2020 - obecnie).

Z przedstawionej dokumentacji wynika, że Kandydat do stopnia doktora habilitowanego jest również uznanym przez liczne redakcje czasopism naukowych, recenzentem manuskryptów składanych do ewentualnej publikacji, co świadczy o uznaniu i rozpoznawalności Jego działalności naukowej. Czasopisma (wskazane poniżej) są renomowane i uznane przez

wielu badaczy w środowisku naukowym a powołanie w grono ekspertów jako oceniającego prace naukowe należy uznać za dodatkowy atut Habilitanta w prowadzonym przewodzie habilitacyjnym. Wśród wspomnianych tytułów czasopism o zasięgu międzynarodowym można wskazać *Clinical & Experimental Allergy*, *Nature Communications*, *Mucosal Immunology*, *Immunity*, *Allergy*, *Frontiers in Immunology*, *Frontiers in Microbiology*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Antibiotics*, *Metabolites*, *Pediatric Allergy and Immunology*, *Respiratory Research*, *Acta Biochimica Polonica* czy *Cellular and Molecular Life Sciences*.

Oprócz manuskryptów, Kandydat recenzował również granty dla Fulbright Poland (w 2022 i 2023 r.) oraz dla włoskiego Ministerstwa Zdrowia (Italian National Biomedical Research Call - PNRR2023), w którym ponadto uczestniczył w panelu dyskusyjnym.

Habilitant podejmował również starania w zakresie popularyzacji nauki. Udzielił wywiadu dla Polskiej Agencji Prasowej, *Nauka w Polsce*. Artykuł został zatytułowany „Jak drobnoustroje jelitowe wpływają na płuca?”. Jako niezależny lider grupy popularyzował także naukę na krajowych i zagranicznych zjazdach, konferencjach czy seminariach, takich jak m.in.:

- XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Fundamentalnej i Klinicznej (Białystok, Polska); 16-18 maja 2024 Wykład zatytułowany: „Harnessing microbial metabolites to combat acute respiratory distress syndrome” (zaproszony prelegent),
- CNRS Orleans (Francja) 7.11.2023 Wykład zatytułowany: „Harnessing microbial metabolites to combat acute respiratory distress syndrome” (zaproszony prelegent),
- Kongres BIO2023 (Szczecin, Polska); wykład zatytułowany: “Harnessing the microbiome to improve human health” (zaproszony prelegent),
- Monash Uni Department of Immunology and Pathology - 60th Department Anniversary seminar; Wykład zatytułowany: „Harnessing the microbiome to improve human health”, 29.03.2023 (zaproszony prelegent),
- The 2nd Bilateral Meeting Of The Nencki Institute Pan Warsaw And Institute Of Physiology CAS Prague, 11.10.2022, Wykład zatytułowany: „Harnessing microbial metabolites to combat acute respiratory distress syndrome”,
- Seminarium Instytutu Nenckiego, Wykład zatytułowany: „Harnessing gut microbiota-derived metabolites to combat acute respiratory distress syndrome.”, 27.01.2022 (zaproszony prelegent),
- Wizyta Rady Kuratorów, Instytut Nenckiego, Wykład pt: “Harnessing microbial metabolites to combat inflammatory diseases” 29.09.2021 (zaproszony prelegent),
- INEM CNRS-University of Orleans, Wykład zatytułowany: „Harnessing the microbiome to improve human health”, 13.04.2021 (zaproszony prelegent).

W zakresie dydaktyki Kandydat prowadził zajęcia na poziomie doktoranckim (wykłady z biochemii i biologii molekularnej), był również członkiem komisji oceniającej Warszawską Szkołę Doktorską 4-PhD oraz członkiem komisji podczas ocen śródkresowych doktorantów. Habilitant wykazywał się również rozwojem i promowaniem młodej kadry naukowej w kraju i za granicą. W Polsce był promotorem jednej magistrantki (mgr Karolina Dylewska), natomiast w Australii opiekował się dwoma magiistrantami (mgr Jordan Davis i mgr Carmen Yap).

Obecnie jako samodzielny kierownik grupy opiekuje się trzema doktorantami (mgr Edyta Bulanda, mgr Magdalena Wolska, mgr Mehlayl Tariq), dwoma postdocami (dr Pilar Rodriguez-Viso, dr Piotr Poznański) oraz jednym pracownikiem naukowym (dr Anna Świątkowska). W 2024 roku, Dr. Pilar Rodriguez-Viso została laureatką grantu Miniatura Narodowego Centrum Nauki.

Habilitant brał również aktywny udział w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych i międzynarodowych, w tym projekty zakończone i projekty w trakcie realizacji oraz pełnił w nich liczne funkcje:

- Postdoc.Mobility Fellowship (SNSF) (jeden wnioskodawca)
- Grant IDEAS, NHMRC Australia (700'000 AUD) (współwnioskodawca)
- Grant SONATA, NCN Polska (2 mln PLN) (główny wnioskodawca);
- Grant OPUS, NCN Polska (2,5 mln PLN) (główny wnioskodawca).
- Grant FNP First Team FENG Polska (4 mln zł) (główny wnioskodawca)
- Grant OPUS+LAP, NCN Polska (2,4 mln PLN + 0,5 mln CHF od SNSF, Szwajcaria) (główny wnioskodawca wraz z Dr. Mileną Sokołowską, Swiss Institute of Allergy and Asthma, Davos, Switzerland).

Oprócz projektów wymienionych powyżej, przyczynił się do powstania trzech oryginalnych publikacji, które nie były wspierane przez realizowane granty. Podczas stażu magisterskiego, Habilitant uczestniczył w projekcie zakończonym publikacją w której jest trzecim autorem (den Dunnen et al., Blood 2012). Podczas stażu podoktorskiego, w projekcie badawczym kierowanym przez prof. Tatianę Petrową, Kandydat uczestniczył w projekcie mającym na celu scharakteryzowanie roli FOXC2 w specjalizacji i funkcji śródbłonka limfatycznego. Efektem pracy było odkrycie, że utrata tego mechanowrażliwego czynnika transkrypcyjnego w dorosłym śródbłonku limfatycznym spowodowała nieszczelność bariery nabłonkowej jelit, dysbiozę, transfer bakterii do węzłów chłonnych i stan zapalny oraz wskazała na potencjał antybiotykoterapii w zapobieganiu niewydolności ogólnoustrojowej wynikającej z naruszenia integralności bariery jelitowej (González-Loyola A, et al., Sci Adv. 2021). Główny projekt stażu podoktorskiego Habilitanta, polegający na zbadaniu wpływu repertuaru przeciwciał na przebieg eksperymentalnej astmy również nie był finansowany z grantów.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

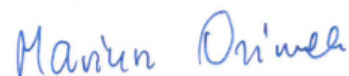
Przedstawiona ocena dorobku naukowego i cyklu powiązanych tematycznie publikacji dr. inż. Tomasza Wypycha ubiegającego się o nadanie atopnia doktora habilitowanego, pozwala stwierdzić, że:

1. Cykl powiązanych tematycznie publikacji stanowiący podstawę osiągnięcia naukowego jest opracowaniem oryginalnym, wprowadzającym wiele nowych danych do dotychczasowej wiedzy na temat wpływu mikrobioty i metabolitów pochodzących z mikrobioty na astmę. Imponuje obszerna ilość zaprezentowanych w artykułach wyników badań, które same w sobie stanowią bardzo cenne uzupełnienie dotychczasowego poziomu wiedzy, a poszerzone o interpretacje i modelowania, stanowią oryginalny wkład Habilitanta w poszerzenie wiedzy na temat oddziaływań gospodarz-mikrobiota zapobiegających rozwojowi astmy.

2. Dorobek naukowy Kandydata, po uzyskaniu stopnia doktora jest wysoce merytoryczny i w pełni wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, tak pod względem ilości prac ale przede wszystkim ich merytorycznej wartości (odzwierciedlonej w licznych ich cytowaniach i IH). Ponadto działalność naukowa Kandydata nie zamyka się jedynie w obrębie prac publikowanych. Na podkreślenie zasługują realizowane (w tym pozyskane) przez Niego granty naukowe, tworzenie laboratoriów i zespołów badawczych, współpraca międzynarodowa a także inna, opisana powyżej aktywność naukowa i organizacyjna.
3. Przedstawiając swoje osiągnięcia naukowe i organizacyjne Habilitant wykazał, że jest dynamicznie rozwijającym się pracownikiem naukowym (ale i dydaktycznym), rozpoznawalnym zarówno w środowisku naukowym krajowym jak i międzynarodowym (co potwierdza indeks Hirscha czy liczne cytowania Jego prac) oraz fakt zapraszania do recenzowania manuskryptów w międzynarodowych uznanych i cenionych periodykach naukowych.
4. Pan dr inż. Tomasz Wypych jest w mojej ocenie w pełni przygotowany do samodzielnej pracy naukowej (którą, *de facto* od kilku lat prowadzi), a Jego dotychczasowe osiągnięcia można uznać za gwarancję wysokiej jakości dociekań naukowych w przyszłości.

Na podstawie szczegółowej analizy przedstawionego do oceny dorobku naukowego, organizacyjnego, a przede wszystkim wskazanego osiągnięcia naukowego w postaci tematycznie spójnego cyklu publikacji ujętego pod wspólnym tytułem „*Identyfikacja oddziaływań gospodarz-mikrobiota zapobiegających rozwojowi astmy*”, stwierdzam, że spełnione zostały wszystkie wymagania ustawowe określone w art. 219 ust. 1 pkt. 1, 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie Wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.), stawiane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Zatem **konkluzja recenzji jest jednoznacznie pozytywna.**

**Mając na uwadze przedstawioną powyżej konkluzję z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie o dopuszczenie dr. inż. Tomasza Wypycha do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.**



Mariusz Ozimek