



Białystok, 14.01.2025r.

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**OCENA DOROBKU NAUKOWEGO, OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH
I ORGANIZACYJNYCH**

oraz

OCENA I OPINIA DOTYCZĄCA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

„Identyfikacja oddziaływań gospodarz-mikrobiota zapobiegających rozwojowi astmy”

dr inż. Tomasza Wypycha

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Zostałem powołany na recenzenta w *postępowaniu habilitacyjnym* dr inż. **Tomasza Wypycha** z Pracowni Badań Mikrobiomu Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN im. Marcelego Nenckiego, co obejmuje również ocenę osiągnięcia naukowego kandydata pt. „**Identyfikacja oddziaływań gospodarz-mikrobiota zapobiegających rozwojowi astmy**”. Sporządziłem recenzję w oparciu o art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 późn. zm.). Oceny dokonałem na podstawie dostarczonej dokumentacji.

Dane biograficzne i działalność zawodowa habilitanta

Dr inż. Tomasz Wypych uzyskał tytuł inżyniera biotechnologii w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie w 2010r., a tytuł magistra nauk biomedycznych, z wyróżnieniem, w Uniwersytecie w Amsterdamie w 2011r. Stopień doktora obronił w 2016r. w Uniwersytecie Berneńskim -w Instytucie Badań Biomedycznych w Bellinzonie w Szwajcarii, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Rola limfocytów B jako komórek prezentujących antygen w mysim modelu astmy". Od 2009 do 2010 roku odbywał staż magisterski początkowo w Instytucie Zdrowia w Luksemburgu, a później w Zakładzie Biologii Komórki w Akademickim Centrum Medycznym. Po obronie pracy doktorskiej odbywał staż podoktorski w Oddziale Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Lozannie.



Od 2018 do 2021 roku był pracownikiem naukowym z tytułem doktora na Wydziale Immunologii i Patologii Uniwersytetu Monasha w Melbourne w Australii. Od kwietnia 2021 roku jest kierownikiem grupy w Pracowni Badań Mikrobiomu Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Ocena głównego osiągnięcia naukowego

Podstawę do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego stanowi cykl 11 publikacji (3-oryginalnych, 8-przeglądowych). Łączny współczynnik oddziaływania IF prac habilitacyjnych wynosi 169 oraz 1720 punktów MNiSW, w 6 pracach Habilitant jest pierwszym autorem.

Tytuł osiągnięcia naukowego „Identyfikacja oddziaływań gospodarz-mikrobiota zapobiegających rozwojowi astmy”. Głównym celem badań habilitanta, będącym podstawą cyklu publikacji i stanowiących osiągnięcie naukowe była ocena wpływu mikrobioty i metabolitów pochodzących z mikrobioty na astmę. Osiągnięcie naukowe tworzy cykl 11 powiązanych tematycznie prac:

a) oryginalnych:

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.

IF: 11.4 Punkty MNiSW: 200

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. *Nat Immunol* 22, 279–286 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00856>

IF: 29.6 Punkty MNiSW: 200

3. Perdijk, O, Butler, A, Macowan, M., Chatzis, R, Bulanda, E. , Grant, RD, Harris, NL., Wypych, TP, 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.

IF: 36.3 Punkty NiSW: 200

b) przeglądowych:

4. 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>



IF: 4.0 Punkty MNiSW: 100

5. 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

IF: 10.4 Punkty MNiSW: 140

6. 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

IF: 8.0 Punkty MNiSW: 140

7. 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.

IF: 6.2 Punkty MNiSW: 100

8. 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>

IF: 29.6 Punkty MNiSW: 200

9. 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>

IF: 18.2 Punkty MNiSW: 200

10. 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

IF: 7.2 Punkty MNiSW: 100

11. Wypych, TP., Marsland, BJ. (2017). Diet Hypotheses in Light of the Microbiota Revolution: New Perspectives. *Nutrients* 9(6), 537. Doi:10.3390/nu9060537;

IF: 6.6 Punkty MNiSW: 140

Dotychczasowe badania wskazują, iż astma nadal pozostaje w kręgu zespołów psychosomatycznych, o nie w pełni poznanej etiologii i mimo postępu badań, nadal istnieje potrzeba opracowania bardziej skutecznego leczenia, co wiąże się z pogłębianiem wiedzy patofizjologicznej na jej temat.



Habilitant w swoich badaniach identyfikował interakcje między gospodarzem a mikrobiotą oraz określał ich rolę w kształtowaniu podatności na astmę oraz wykorzystanie tych oddziaływań w poprawie zdrowia gospodarza.

W pracy opublikowanej w *J Allergy Clin Immunol* (141(4):1395-1410, 2018) Habilitant scharakteryzował funkcję limfocytów B w odpowiedziach alergicznych wykraczającą poza produkcję przeciwciał klasy IgE. Wykazał, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w zaostreniu przebiegu astmy i wskazał na znaczenie zróżnicowanego repertuaru przeciwciał w tym procesie. Użyto 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. Przy pierwszej ekspozycji na alergen komórki B nie były w stanie zainicjować odpowiedzi Th2, ale zamiast tego zainicjowały silne odpowiedzi Th1 i Th17. Dopiero po wielokrotnych ekspozycjach na alergen komórki B przyjęły rolę we wzmacnianiu odpowiedzi typu 2, a przestały wpływać na odpowiedź Th1/17. Usunięcie komórek B przed uczuleniem na alergen lub ponowną ekspozycją doprowadziło do znaczącego zmniejszenia charakterystycznych cech astmy. Badanie doprowadziło do wyjaśnienia roli limfocytów B jako komórek prezentujących antygen w alergii oraz wskazało na potencjał terapeutyczny terapii deplecji komórek B w ciężkich przypadkach astmy.

W pracy opublikowanej w *Nat Immunol* (22, 279–286, 2021; doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00856>) Habilitant wykazał, że selekcja drobnoustrojów jelitowych za pośrednictwem przeciwciał wpływa na skuteczność asymilacji L-tyrozyny z diety i na ogólnoustrojowy metabolom myszy. L-tyrozyna i jej dalszy metabolit, siarczan p-krezolu (PCS), chronią myszy przed alergicznym zapaleniem dróg oddechowych, co może wiązać się z synergistycznym wiązaniem PCS z receptorem czynnika wzrostu naskórkowego oraz Toll-podobnego receptora-4 i następczym selektywnym hamowaniem produkcji CCL20, chemoatraktantu dla komórek dendrytycznych, przez komórki nabłonka dróg oddechowych. Praca ujawniła nowy metabolit przeciwzapalny aktywny w osi jelitowo-płucnej, określiła jego mechanizm działania i wykazała jego potencjał terapeutyczny w kontekście astmy.

W pracy opublikowanej w *Immunity* (2024, S1074-7613(24)00316-9) na modelu mysim zaobserwowano, że czasowe zaburzenie mikrobioty jelitowej we wczesnym okresie życia doprowadziło do zaostrenia alergicznego zapalenia dróg oddechowych w wieku dorosłym, pomimo całkowitej rekonstrukcji składu mikrobioty przed ekspozycją na alergen. Mimo, że 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, a to prowadziło do zaburzenia funkcji mitochondrialnych komórek nabłonka dróg oddechowych, które stały się bardziej wrażliwe na alergeny roztoczy kurzu domowego i wydzielały większe ilości chemokin zapalnych. Zaobserwowano, iż suplementacja IPA podczas ekspozycji na antybiotyki zapobiegała immunologicznemu rozregulowaniu komórek nabłonka dróg oddechowych i zaostrzeniu alergicznego zapalenia dróg oddechowych. Praca ujawniła więc nowy szlak, za pomocą którego mikrobiota jelitowa reguluje podatność na astmę i otworzyła wrota do terapeutycznego modulowania tego szlaku np. za pomocą uzupełniającej augmentacji podczas antybiotykoterapii przepisywanej we wczesnym okresie życia

W pracach przeglądowych opisał rolę diety, mikrobiomu i odporności w działaniu układu oddechowego (Trends Immunol 39, 697-711, 2018; Ann Am Thorac Soc 14, S339-S347, 2017; Nutrients 9(6), 537, 2017), wskazał na strategie oparte na mikrobiomie w klinice astmy (Nat Immunol 20, 1279-1290, 2019; Nutrients 9(6), 537, 2017). Ponadto opisał wpływ wcześniactwa w kontekście mikrobiomu na rozwój chorób płuc (Metabolites 2024, 14, 382), rolę mikrobioty, przeciwciał oraz karmienia piersią jako transgeneracyjnej osi dojrzewania mikrobioty (Allergy 2023, 00, 1–3), rolę kwasów żółciowych wraz z mikrobiotą w odporności (Front Immunol 2022, 13, 949033), a także rolę metabolitów mikrobiologicznych w działaniu osi jelitowo-płucnej dla przewlekłych chorób układu oddechowego (Front Microbiol 2022, 13, 857418).

Podsumowując, cykl publikacyjny stanowiący główne osiągnięcie naukowe wskazuje na potencjał holistycznego podejścia do wyzwań związanych z profilaktyką oraz leczeniem astmy.

Podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że cykl publikacji, wchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego, stanowi spójną całość, każda kolejna publikacja jest kontynuacją problemu poprzednio badanego, co nadaje osiągnięciu oryginalny charakter i wartość naukową zarówno poznawczą, leczniczą, jak i potencjalnie społeczną. W znacznej części zagadnienia przedstawiane w publikacjach są nowatorskie. Wszystkie cechują się dodatkowo bardzo wartościowym aspektem praktycznym, szczególnie w zakresie holistycznego podejścia w leczeniu pacjentów z astmą. Ogólnie osiągnięcie świadczy o dobrym przygotowaniu Habilitanta do samodzielnego prowadzenia badań, jak i zdolności organizowania zespołowej pracy badawczej. Stanowi ono również znaczny wkład autora w rozwój nauk medycznych.



Ocena pozostałej działalności naukowo-badawczej

Wraz z osiągnięciem habilitacyjnym (169 IF oraz 1720 punktów MNiSW), osiągnięcia naukowo-badawcze dr Tomasza Wypycha przedstawiają się następująco:

- publikacje o wartości IF: 224 i punktacji MNiSW=2560
- liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): na dzień 13.08.2024r. wynosi: 770.
- Indeks-h według bazy Web of Science wynosi 10.

Wyniki badań dr Tomasza Wypycha były publikowane w czasopismach krajowych i zagranicznych jak Allergy, Allergy Clin Immunol, Ann Am Thorac Soc, Blood, Front. Immunol, Front. Microbiol, Immunity, Metabolites, Mucosal Immunol, Nat Immunol, Nutrients, Polymers, Sci Adv, Trends Immunol, itd.

Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych dotyczyła badań nad właściwościami immunomodulacyjnymi kinazy fosfoglicerynianowej, oddziaływaniem między receptorami Fc- γ i Toll-podobnymi w ludzkich komórkach dendrytycznych pochodzących z monocytów oraz interakcjami między komórkami dendrytycznymi a komórkami Th2. Po uzyskaniu stopnia doktora zainteresowania naukowe nadal skupiały się na badaniach immunologicznych, lecz opartych na mysim modelu astmy, w kontekście interakcji gospodarz-mikrobiom.

Podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że dr Tomasz Wypych ma istotny dorobek naukowy poza publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia. Obejmuje on spójne kierunki badań klinicznych z interesującymi wnioskami. Wartym podkreślenia jest fakt, że wyniki większości opublikowanych prac mogą być wykorzystane w praktycznej działalności klinicznej oraz w profilaktyce osób cierpiących na astmę. Dorobek naukowy zawarty w tych publikacjach spełnia wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Tomasz Wypych prowadził wykłady na poziomie doktoranckim z biochemii i biologii molekularnej, był członkiem komisji oceniającej Warszawską Szkołę Doktorską oraz członkiem komisji podczas ocen śródkresowych doktorantów.

Uczestniczył w sposób czynny w konferencjach krajowych oraz międzynarodowych, prezentując wyniki swoich badań w formie posterów oraz wystąpień ustnych.

Organizował konferencje naukowe m. in. Konferencję Doktorantów 2021 oraz 2022 w Instytucie Nenckiego, konferencję "Neurons in action" w Warszawie (2023) oraz Konferencję Nenckiego dla Nauk Przyrodniczych (2024). Organizował sesję "Regulacja metabolizmu



komórkowego" na V Kongresie Biologii Polskiej w Szczecinie (BIO 2023) oraz sesję "Mikrobiom w odporności" na XVIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Immunologii Podstawowej i Klinicznej w Białymstoku (2024).

Organizował pracę dydaktyczną m. in. w ramach Cykl Seminariów Instytutu Nenckiego -współpraca z Uniwersytetem w Bernie, Genewie, Amsterdamie, Berlinie, Instytutem Badań w Biomedycynie w Szwajcarii, Monash University w Melbourne, Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Hirszfelda, Międzynarodowym Instytutem Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Współorganizował trójstronne spotkanie mające na celu współpracę 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, 2024).

Był promotorem jednej magistrantki, podczas pobytu w Australii opiekował się dwoma magistrantami, a obecnie opiekuje się trzema doktorantami, dwoma „postdocami”, a także jednym pracownikiem naukowym. W 2024 roku, jedna z jego podopiecznych została laureatką grantu Miniatura Narodowego Centrum Nauki.

Pełnił/pełni rolę Guest Editor w czasopismach: Frontiers in Immunology - sekcja Mucosal Immunity oraz Microorganisms in Vertebrate Digestive Systems, w Microorganisms.

Pozyskiwał oraz realizował granty, m.in.:

- grant IDEAS, NHMRC Australia (700'000 AUD)
- grant SONATA, NCN Polska (2 mln PLN)
- grant OPUS, NCN Polska (2,5 mln PLN)
- grant FNP First Team FENG (4 mln PLN)
- grant OPUS+LAP (2.4 mln PLN od NCN, 0.5 mln CHF od SNSF).

Odbywał staż podoktorski w Szpitalu Uniwersyteckim w Lozannie w Szwajcarii, a 2 lata później, przy wsparciu Postdoc.Mobility Fellowship (Swiss National Science Foundation), kontynuował projekt na Uniwersytecie Monasha w Melbourne.

Jest aktywnym recenzentem wydawnictw zagranicznych i krajowych, m. in. 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 oraz Cellular and Molecular Life Sciences. Ponadto recenzował



granty dla Fulbright Poland (w 2022 i 2023 r.) oraz dla włoskiego Ministerstwa Zdrowia (Italian National Biomedical Research Call - PNRR2023).

Otrzymał stypendium Postdoc.Mobility Fellowship od Swiss National Science Foundation (2018) oraz Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa dla Wybitnych Młodych Naukowców na lata 2022-2025.

Reprezentował Instytut podczas oceny Instytutu przez Radę Kuratorów Wydziału II Nauk Rolniczych i Biologicznych Polskiej Akademii Nauk.

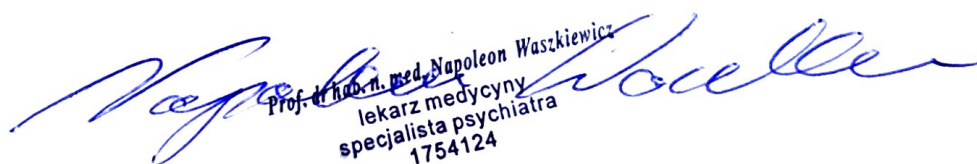
Złożył dwa wnioski patentowe (WO2021142513A1, WO2021142514A1), ze swoim znaczącym 50% wkładem.

Prowadzi działalność popularyzująca naukę np. udzielał wywiadu dla Polskiej Agencji Prasowej, Nauka w Polsce -artykuł został zatytułowany "Jak drobnoustroje jelitowe wpływają na płuca?".

Podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że przedstawioną działalność dydaktyczną i organizacyjną oceniam wysoko, ponieważ działalność ta kreśli sylwetkę osoby ze zdolnościami sprawnego organizatora o pasji dydaktycznej w swojej dziedzinie.

Wniosek końcowy

Na podstawie przekazanej do opinii dokumentacji stwierdzam, że dr Tomasz Wypych jest doświadczonym i bardzo dociekliwym badaczem. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe i pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny spełniają kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 późn. zm.) wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego. Można podkreślić niezwykle znaczący aspekt praktyczny wniosków w ocenianych publikacjach. Przedstawiam zatem Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN wniosek o dopuszczenie dr Tomasza Wypycha do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.


Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz
lekarz medycyny
specjalista psychiatra
1754124

