



INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII

II KLINIKA NEUROLOGICZNA

: Prof. dr hab. med. Anna Członkowska

e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl



ul. Sobieskiego 9
02-957 WARSZAWA

tel.: 22 45 82 537, 22 842 76 83
fax: 22 842 40 23

Warszawa, dnia 07 lutego 2014 r.

Ocena

dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dra n. med. Tomasz Matysa

Dr Tomasz Matys ukończył z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) w 1999 r. W roku 2001 ukończył obowiązkowy staż podyplomowy uzyskując prawo wykonywania zawodu lekarza.

Pracę naukową Dr Matys rozpoczął jeszcze w czasie studiów w Zakładzie Farmakodynamiki Akademii Medycznej w Białymstoku w zespole prof. dr hab. Włodzimierza Buczko, pracując od 1997 r. początkowo jako wolontariusz, później jako asystent-stażysta, i ponownie w ramach wolontariatu w czasie stażu podyplomowego. Uzyskane w tym czasie wyniki stały się przedmiotem jego pracy doktorskiej zatytułowanej „Badania nad udziałem płytek krwi w przeciwzkrzepowym działaniu wybranych leków hamujących układ renina-angiotensyna”. Stopień doktora nauk medycznych, którego promotorem był prof. dr hab. Włodzimierz Buczko został przyznany w 2001 r.

Po uzyskaniu doktoratu Dr Matys wyjechał w 2002 r. na trzyletni staż podoktorski na Uniwersytet Rockefellera w Nowym Jorku. Prowadził tam pod kierunkiem prof. Sidneya Stricklanda badania nad udziałem ośrodkowego tkankowego aktywatora plazminogenu w odpowiedzi na stres. Badania te, są przedmiotem obecnej rozprawy habilitacyjnej. Następnie Dr Matys w 2005 r

podjął staż podoktorski na Wydziale Nauk Biologicznych Uniwersytetu w Leeds w Wielkiej Brytanii pod kierunkiem prof. Anthony'ego Turnera. W ośrodku tym zajmował się głównie wpływem enzymów proteolitycznych z grupy metaloproteaz cynkowych na rozkład peptydu A β w chorobie Alzheimerera.

W 2008 r. Dr Matys po odbyciu stażu lekarskiego podyplomowego w Wielkiej Brytanii rozpoczął specjalizację z diagnostyki obrazowej w akademickim w Szpitalu Addenbrooke's Uniwersytetu w Cambridge. W ramach specjalizacji Dr Matys odbył dziewięciomiesięczny okres badań podstawowych w laboratorium biologii komórki rakowej (Cancer Cell Unit) Wydziału Onkologii Uniwersytetu w Cambridge pod kierunkiem prof. Ashoka Venkitaramana. Uzyskał tam stopień magistra onkologii medycznej za prace nad określeniem nowych celów diagnostycznych i leczniczych w modelu raka trzustki. Po zdaniu egzaminów specjalizacyjnych i uzyskaniu tytułu członka Królewskiego College'u Radiologów (FRCR), Dr Matys ukończył nadspecjalizację z radiologii klatki piersiowej i układu sercowo-naczyniowego, a obecnie jest również w trakcie nadspecjalizacji z neuroradiologii.

Obecnie prowadzi działalność naukową w zakresie morfometrii układu komorowego mózgu, oraz obrazowania udaru niedokrwienego mózgu i stwardnienia rozsianego.

Dorobek naukowy

Na całkowity dorobek naukowy (włączając pozycje cyklu habilitacyjnego) składają się 24 prace naukowe, spośród których 17 posiada współczynnik oddziaływania (Impact Factor – IF). Całkowity IF tych publikacji wynosi 85,4 (z czego 54,6 stanowi dorobek IF prac włączonych do cyklu habilitacyjnego i 30,8 – dorobek prac pozostałych). Sumaryczny dorobek IF prac po doktoracie (przyjęto arbitralnie prace opublikowane po 2001 r.) wynosi 75,4 zaś po wyłączeniu spośród nich prac cyklu habilitacyjnego – 20,8. Habilitant był pierwszym autorem w pracach o łącznej punktacji IF równej 51,2. Wśród 24

prac jest 17 prac oryginalnych, 3 prace poglądowe, 1 list do redakcji czasopism, i 3 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism.

Większość prac (21) została opublikowana w języku angielskim i 3 w języku polskim. Habilitant jest pierwszym autorem artykułów oryginalnych opublikowanych w czołowych czasopismach naukowych jak *Nature Medicine*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *Neuroscience* i *Neurosurgery*.

Prace z jego udziałem były cytowane 385 razy, a współczynnik Hirscha wynosi 8 (wg bazy Web of Science na czerwiec 2013). Wielokrotnie uczestniczył w konferencjach naukowych i jest autorem ponad trzydziestu doniesień zjazdowych.

Na początku swojej pracy naukowej Dr Matys prowadził w Zakładzie Farmakodynamiki Akademii Medycznej w Białymstoku badania nad mechanizmami działania angiotensyny i leków blokujących układ renina-angiotensyna, jak inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora AT1. Badania te wykorzystywały głównie zwierzęce modele nadciśnienia, zakrzepicy żyłnej i badania nad czynnością płytek krwi. Dr Matys wykazał, że w działaniu antagonisty receptora AT1, losartanu, ważną rolę odgrywa pobudzenie niezablokowanego receptora AT2. Na przykład, zablokowanie receptora AT1 losartanem nie tylko znosi działanie hipertensyjne angiotensyny II, ale powoduje paradoksalne działanie hipotensyjne tego peptydu. Zespół Prof. Buczko wykazał wcześniej, że losartan posiada też działanie przeciwzakrzepowe w modelu zakrzepicy żyłnej u szczurów; w badaniach przeprowadzonych z udziałem kandydata działanie to było znoszone przez równoczesne zablokowanie receptora AT2. Głównym osiągnięciem naukowym Dr Matysa z tego okresu było jednak zbadanie roli płytek krwi w działaniu leków blokujących układ renina-angiotensyna, co stało się przedmiotem rozprawy doktorskiej i kilku publikacji naukowych. W szczególności, Dr Matys wykazał że losartan

wykazuje działanie hamujące agregację płytek krwi i ich adhezję do kolagenu *in vitro*, jak też po podaniu *ex vivo*. Podobne, chociaż słabsze działanie przeciwplatek wykazywał również czynny metabolit losartanu oraz valsartan, i wszystkie te leki wymagały do działania obecności tlenu azotu. Inhibitor konwertazy angiotensyny, kaptopryl, wykazywał pośrednie i również zależne od tlenu azotu przeciwplatek działanie *ex vivo*, ale nie bezpośrednio działanie *in vitro*. Przeciwplatek efekty leków blokujących układ renina-angiotensyna zostało również potwierdzone przez kandydata *in vivo* w modelu zależnej od płytek krwi zakrzepicy tętniczej indukowanej kolagenem. Losartan wykazywał najsilniejsze działanie przeciwplatek i jako jedyny zapobiegał zakrzepicy tętniczej indukowanej podaniem agonisty tromboksanu A₂, co potwierdza wcześniejsze obserwacje innych badaczy, że lek ten posiada dodatkowe działanie hamujące receptor tromboksanu A₂. Wyniki tych prac zostały opublikowane w znanych czasopismach międzynarodowych jak *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *Hypertension* i *Journal of Physiology and Pharmacology*, i składają się na kompleksowy opis zbadanych mechanizmów patofizjologicznych. Działanie przeciwplatek losartanu u człowieka wydaje się mieć potencjalne znaczenie kliniczne przy doborze leków przeciwko nadciśnieniu tętniczemu u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Pozostałe prace Dr Matysa z tego okresu powstałe we współpracy z zespołem Zakładu Farmakodynamiki obejmują mechanizmy przeciwwakrzepowego działania metabolitu angiotensyny II, angiotensyny-(1-7), mechanizmów serotonergicznych w przeciwplatekowym działaniu propranololu, jak też badania związane z metabolizmem tryptofanu.

W ostatnim czasie Dr Matys specjalizując się w neuroradiologii rozszerzył swoje zainteresowania naukowe o zagadnienia związane z anatomią i morfometrią układu komorowego mózgu. W pracy opublikowanej niedawno w *Neurosurgery* opisuje anatomię wodociągu Sylwiusza w obrazowaniu rezonansu magnetycznego 3T, co może być przydatne przy zabiegach

neuroendoskopowych korekcji zwężenia wodociągu. Z kolei w pracy opublikowana na łamach *Acta Neurochirurgica* opisuje szczegółowo położenie rozdwojenia tętnicy podstawnej i proksymalnych odcinków tętnic tylnych mózgu w stosunku do guza popielatego, co stanowi ważną informację przy zabiegach endoskopowej wentrykulostomii trzeciej komory jako że naczynia te mogą ulec uszkodzeniu przy fenestracji dna komory.

Dorobek habilitacyjny

Cykl prac będący przedmiotem obecnej rozprawy habilitacyjnej powstał w okresie pracy Dr Matysa na Uniwersytecie Rockefellera w Nowym Jorku i obejmuje cztery oryginalne publikacje poświęcone roli i mechanizmowi działania endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu w ośrodkowym układzie nerwowym w odpowiedzi na stres. Prace te zostały opublikowane w *Nature Medicine*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* i *Neuroscience*. Jak wspomniano powyżej sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wynosi 54,6 (139 pkt. KBN). Kandydat jest pierwszym autorem trzech z tych publikacji i dostarczył jasnych informacji na temat jego udziału w realizacji każdej z tych prac. Napisane w przejrzysty sposób streszczenie jest zawarte w autoreferacie zgodnie z wymogami obecnego trybu postępowania habilitacyjnego, i kandydat dostarczył odpisy wyżej wymienionych publikacji do wglądu.

Tematyka cyklu prac włączonych do habilitacji jest dość luźno powiązana z przewodem doktorskim poza faktem, iż tkankowy aktywator plazminogenu jest kluczowym enzymem procesów fibrynolizy będących w spektrum zainteresowań pracy doktorskiej. Z drugiej strony, porusza ona mało znane działania fizjologiczne tego enzymu, jako że fakt endogennego ośrodkowego wydzielania tkankowego aktywatora plazminogenu przez neurony i jego działanie neuromodulacyjne jest dosyć zaskakujące. Głównym narzędziem badawczym pracy są badania w modelach zwierzęcych stresu wykorzystujące

techniki obrazowania zymograficznego, histopatologicznego, i badania behawioralne.

Habilitant w przedstawionym cyklu pracy wykazał, że silna ekspresja tPA w ciele migdałowatym w odpowiedzi na stres obserwowana w poprzednich badaniach z tego samego laboratorium zachodzi pod wpływem czynnika uwalniającego kortykotropinę (ang. corticotropin-releasing factor, CRF), głównego hormonu odpowiedzi stresowej wydzielanego przez podwzgórze. Stosując klasyczne metody farmakologiczne z udziałem antagonistów receptora CRF, wykazał że odpowiedź ta zachodzi za pośrednictwem podtypu 1 receptora (CRF-R1), podczas gdy receptor typu 2 (CRF-R2) nie odgrywa tu roli. Ponieważ działanie to było obserwowane w izolowanych czołowych skrawkach mózgu pozbawionych wpływów aferentnych, wskazuje to na bezpośrednie działanie CRF na neurony ciała migdałowatego. Kandydat wykazał również, że tkankowy aktywator plazminogenu wpływa na zależne od działania CRF w ciele migdałowatym efekty behawioralne badane w podniesionym labiryncie krzyżowym. Myszy genetycznie pozbawione tkankowego aktywatora plazminogenu wykazywały w tym modelu zniesioną reakcję lękową, w sposób niezależny od pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej przez CRF. Dr Matys opisuje również po raz pierwszy aktywność endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu w jądrze łożyskowym prążka krańcowego (ang. *bed nucleus of stria terminalis*, BNST), które należy do tzw. rozszerzonego ciała migdałowatego warunkującego odpowiedź na bodźce bezwarunkowe i sensytyzację warunkowaną kontekstem. W badaniach kandydat wykazuje że stres lub dokomorowe podanie CRF powoduje przejściowe zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu w tym rejonie mózgu, a myszy genetycznie pozbawione enzymu wykazują zmniejszoną aktywację neuronalną i zahamowanie normalnego odruchu wzdrygnięcia na bodziec akustyczny. Są to niewątpliwie badania ciekawe i nowatorskie w kontekście roli enzymów proteolitycznych w fizjologii i patologii ośrodkowego

układu nerwowego. Na przykład, coraz więcej wiadomo o roli ośrodkowych receptorów aktywowanych protezami, jak np. aktywowanego trombiną receptora PAR-1 w mechanizmach plastyczności neuronalnej i pamięci. Enzymy proteolityczne mogą również uczestniczyć w przebudowie przestrzeni pozakomórkowej zarówno w procesach fizjologicznych (jak np. plastyczności neuronalnej) jak i patologicznych (np. w inwazji nowotworów ośrodkowego układu nerwowego). W badaniach kandydata efekty tkankowego aktywatora plazminogenu były niezależne od jego działania enzymatycznego na jego naturalny substrat, plazminogen, czy też od postulowanego przez innych autorów działania proteolitycznego na podjednostkę NR1 receptora NMDA. Wydaje się jednak, że działanie ośrodkowe tkankowego aktywatora plazminogenu jest zależne od wiązania i modulacji pobudzenia receptora NMDA na drodze nieenzymatycznej, jak kandydat wykazał w pracy nad działaniem prodrżawkowym tego enzymu w przebiegu odstawienia alkoholu etylowego u myszy.

Podsumowując, przedstawiony cykl prac jest ściśle powiązany merytorycznie, Świadczy o umiejętności prowadzenia pracy naukowej w zespole, w którym sam jest liderem. Prace opublikowane zostały w wiodących czasopismach medycznych, co oczywiście poświadcza ich dużą wartość naukową i nowatorstwo.

Działalność dydaktyczna i wyróżnienia

W okresie zatrudnienia w Zakładzie Farmakodynamiki Akademii Medycznej w Białymstoku kandydat prowadził działalność dydaktyczną na kierunku Farmacji i Analityki Medycznej, oraz by opiekunem pracy magisterskiej. Obecnie zaangażowany jest w nauczanie studentów medycyny i specjalizantów diagnostyki obrazowej Uniwersytetu w Cambridge w zakresie radiologii ogólnej i neuroradiologii. Dr Matys jest również autorem rozdziałów w angielskojęzycznych podręcznikach diagnostyki obrazowej, w tym rozdziału o

obrazowaniu kręgosłupa po operacjach neurochirurgicznych w nadchodzącym uaktualnionym wydaniu jednego z najbardziej znanych podręczników Radiologii Diagnostycznej Graingera i Allisona.

Poczynając od okresu studiów Dr Matys otrzymał szereg nagród z postępy w nauce włączając dyplomem *Primus Inter Pares* i dyplom honorowy Rektora Akademii Medycznej w Białymstoku dla najlepszego absolwenta.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego oraz dorobek naukowy nie związany bezpośrednio z habilitacją kandydata oceniam bardzo wysoko. Badania prowadzone przez dr med. Tomasza Matysa stanowią cenny, nowy wkład do wiedzy i światowej literatury w dziedzinie fizjologii ośrodkowego układu nerwowego. Należy zwrócić uwagę, że prace te zostały wykonane w dużej mierze samodzielnie i z inicjatywy habilitanta.

Z pełnym przekonaniem wnoszę o dopuszczenie Dr Tomasza Matysa do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Prof. dr hab. med. Anna Członkowska