

Prof. dr hab. Zenon Mariak
Kierownik Kliniki Neurochirurgii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Recenzja

dorobku naukowego doktora nauk medycznych Tomasza Matysa oraz osiągnięcia stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym, w związku z postępowaniem o nadanie Autorowi stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Oceny dokonałem w oparciu o przedstawiony autoreferat, zestawienie bibliometryczne opublikowanych prac naukowych, załączone do dossier egzemplarze czterech publikacji oraz o lekturę dostępnych w bibliotecznych bazach danych innych publikacji dr Tomasza Matysa.

Podstawowe dane o kandydacie

Dr Matys studia ukończył w 1999 r. na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku, uzyskując dyplom z wyróżnieniem i po odbyciu rocznego stażu podyplomowego rozpoczął pracę w kierowanym wówczas przez profesora Włodzimierza Buczko Zakładzie Farmakodynamiki tejże Akademii Medycznej, gdzie był zatrudniony do 2002 r. Wcześniej, jeszcze w czasie studiów pracował w tym zakładzie a charakterze asystenta – stażysty. W roku 2001 obronił pracę doktorską na temat roli płytek krwi w mechanizmie działania leków hamujących układ reninowo-angiotensynowy. W roku 2002 wyjechał na staż podoktorski na Uniwersytecie Rockefellera w Nowym Jorku, a następnie, w roku 2005, przeniósł się na Wydział nauk Biologicznych Uniwersytetu w Leeds (UK), gdzie pracował w Szkole Biologii Molekularnej i Komórkowej do roku 2007. W latach 2007-2008 odbył brytyjski staż podyplomowy, a następnie – od roku 2008 rozpoczął specjalizację z radiologii klinicznej w szpitalu klinicznym Addenbrookes w Cambridge, w którą włączony był 9-miesięczny okres badań podstawowych na Wydziale Onkologii. Po ukończeniu tej specjalizacji, w roku 2012 rozpoczął nadspecjalizację z radiologii klatki piersiowej i serca oraz nadspecjalizację z neuroradiologii.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna.

W okresie, kiedy był zatrudniony w Akademii Medycznej w Białymstoku dr Matys prowadził ćwiczenia, wykłady i seminaria ze studentami farmacji i analityki medycznej, po odbyciu kursu dydaktycznego uzyskał również formalne uprawnienia do prowadzenia dydaktyki w szkole wyższej. Ukończył również analogiczny kurs w Anglii, uprawniający do prowadzenia dydaktyki przeddyplomowej. W czasie pracy na uniwersytetach w USA i w Wielkiej Brytanii opiekował się studentami kursów przed i podyplomowych, prowadzi też zajęcia z dziedziny radiologii dla studentów medycyny Uniwersytetu Cambridge. Współredagował rozdział podręcznika dla radiologów, obecnie przygotowuje kolejny, który będzie zamieszczony w szóstej edycji podręcznika pt. Radiologia Diagnostyczna Gringer & Allison.

Dr Matys jest członkiem kilku towarzystw naukowych, m. in. Radiological Society of North America, European Society of Radiology, European Society of Neuroradiology.

Oceniając działalność dydaktyczną habilitanta należy stwierdzić, że w czasie tych kilkunastu lat życia zawodowego zajmował się dydaktyką w różnych szkołach wyższych i zebrał wystarczające doświadczenie w tej dziedzinie. Przynajmniej pierwsze szlify dydaktyczne zdobywał podczas pracy w Białostockiej Akademii Medycznej, prowadząc zajęcia ze studentami jeszcze przed uzyskaniem dyplomu uczelni, a potem już jako pełnoprawny asystent. Przerwaną na okres stypendium post-doktorskiego działalność dydaktyczną podjął od nowa po przeniesieniu się do Anglii, gdzie uzyskał zarówno formalne kwalifikacje dydaktyczne, jak i nowe doświadczenia w tej dziedzinie. Zatem można uznać, że dr Tomasz Matys jest odpowiednio wyszkolonym i doświadczonym nauczycielem akademickim, gotowym do przejścia do dalszych etapów pracy dydaktycznej, związanej z opieką nad innymi pracownikami naukowymi i promowaniem prac doktorskich.

Działalność naukowa

Dorobek naukowy dr Matysa obejmuje 24 publikacje, w tym 18 prac oryginalnych i 6 poglądowych o łącznym współczynniku wpływu (IF) równym ponad 85 punktów i 351 punktów MN. Prace te były cytowane 385 razy, dając indeks Hirscha równy 8. Habilitant ogłosił również 31 komunikatów zjazdowych, w tym 20 na konferencjach międzynarodowych. Na podkreślenie zasługuje, że spośród prac opublikowanych drukiem habilitant jest pierwszym lub drugim autorem aż w 13 opracowaniach, w tym również w publikacjach zamieszczonych w tak prestiżowych czasopiśmie jak Nature Medicine, czy Proceedings of National Academy of Sciences of North America.

Zainteresowania naukowe dr Matysa ewoluowały wraz z podejmowaniem kolejnych etapów jego drogi naukowej i zawodowej. Pierwsze publikacje ukazały się w czasie, kiedy pracował w Zakładzie Farmakodynamiki i dotyczyły uprawianej tam wówczas tematyki, związanej z mechanizmami działania układu renina-angiotensyna. Jako osoba niezwiązana z tą tematyką nie chciałbym się podejmować oceny tej grupy prac pod kątem ich wartości merytorycznej, czy też doskonałości lub niedostatków warsztatu naukowego. Sądząc jedynie formalnie, mogę tylko zauważyć, że dwie pierwsze swoje prace w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (*Journal of Physiology & Pharmacology*) dr Matys opublikował w rok od rozpoczęcia pracy w Zakładzie Farmakodynamiki i były to od razu publikacje, w których był pierwszym autorem. Można zatem powiedzieć, że trafił do dobrej szkoły naukowej stworzonej przez profesora Buczkę i wykorzystał tę okazję, swoją rolę zaczynając od razu od „wysokiego C”. Taki start już wówczas rokował osiągnięcie przez młodego człowieka w przyszłości wysokiego poziomu naukowego, co jak wykaże dalszy ciąg tej recenzji – stało się faktem. Tylko dla formalności należy również zauważyć, że w roku 2000 Kandydat był współautorem też innych prac, które nie znalazły się na podanej przez niego liście dorobku naukowego (*The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) closely resembles that of losartan - JRAAS 2000;1:268-72*).

W latach 2003 -2005 dr Matys opublikował cztery prace wykonane w czasie pobytu w Nowym Jorku, na temat roli endogennego plazminogenu w ośrodkowym układzie nerwowym. Opublikowane zostały w najbardziej renomowanych i ważnych czasopiśmie naukowych na świecie oraz tworzą osobny cykl, stanowiący osiągnięcie będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, a zatem będą omówione poniżej. Badania wykonywane w czasie pobytu w Leeds (na temat roli niektórych metyloproteaz w katabolizmie peptydu A-beta, jak też klonowania białka prekursorowego amyloidu) nie zostały - jak podaje kandydat – jak dotąd opublikowane. Stąd zapewne w rytmie publikacji pojawia się przerwa do roku 2013, w którym ukazują się dwie publikacje z zupełnie już innej dziedziny, mianowicie z neuroradiologii. Jednakże obie ukazują się w dwóch niezwykle prestiżowych czasopiśmie neurochirurgicznych, mianowicie w *Acta Neurochirurgia (Eur J Neurosurg)* i w amerykańskim *Neurosurgery*.

Obie te publikacje można by określić jako opracowania dotyczące anatomii chirurgicznej mózgu, wykonane za pomocą technik obrazowania właściwych dla prężnie ostatnio się rozwijającej gałęzi radiologii, jako jest neuroradiologia. W obydwu tych opracowaniach przestudiowano rutynowo wykonywane badania rezonansu magnetycznego mózgu, aby na tej podstawie ustalić szczegółowe dystanse przestrzenne i relacje anatomiczne pomiędzy układem komorowym mózgu, a przyległymi strukturami naczyniowymi i

nerwowymi. Obydwa opracowania wykonano mając na uwadze ich praktyczne zastosowanie przy wykonywaniu endoskopowych interwencji w obrębie układu komorowego mózgu.

W pierwszej pracy chodziło o ustalenie dokładnych odległości oraz ich osobniczej zmienności, pomiędzy tylną ścianą trzeciej komory mózgu (którą stanowi guz popielaty), a punktem, w którym tętnica podstawna mózgu rozgałęzia się na dwie tętnice tylne. Jest to szczególnie newralgiczne miejsce, na które natrafia chirurg wykonujący endoskopową fenestrację komory III w celu leczenia wodogłowia. Właśnie skaleczenie w tym miejscu tętnicy, lub jej gałęzi jest najczęstszym źródłem poważnych powikłań wykonywanej endoskopowo wentrikulostomii. Praktycznym atutem tego opracowania z punktu widzenia neurochirurga jest to, że autorzy jakby wskazują drogę i sposób, w jaki należy przed operacją dokonać analizy badań neuroobrazowych u każdego konkretnego pacjenta, aby właściwie wybrać miejsce przebicia guza popielatego i zminimalizować ryzyko okołoperacyjnego uszkodzenia tętnicy podstawnej mózgu.

Drugie z tych opracowań, opublikowane we wpływowym i elitarnym czasopiśmie „Operative Neurosurgery”, analogicznie i z wykorzystaniem podobnej techniki obrazowania zajmuje się morfometrią i wariantami anatomicznymi wodociągu mózgu. Szczegółowe dane o anatomii wodociągu mózgu, uzyskane po przeanalizowaniu badań rezonansu magnetycznego u 100 osób, poszerzają zasób wiedzy praktycznie przydatnej chirurgowi, wykonującemu endoskopową plastykę, lub stentowanie wodociągu w przypadkach wodogłowia niekomunikującego. W szczególności, podobnie jak w poprzednio omawianej publikacji o anatomii guza szarego, opracowanie to wskazuje chirurgowi sposób, w jaki powinien dokonać analizy przedoperacyjnej badań neuroobrazowych, aby uniknąć poważnych, a nawet śmiertelnych powikłań po endoskopowych operacjach w okolicy wodociągu mózgu.

Oba te opracowania oceniam bardzo wysoko, nie tylko dlatego, że zostały opublikowane w wysoko notowanych czasopismach neurochirurgicznych i nie tylko dlatego, że wykonane technikami neuroobrazowania odnoszą się do ważnych praktycznie zagadnień z zakresu nowoczesnej neurochirurgii. Prace te wiele mówią również o osobie kandydata do stopnia naukowego, który na wzór znanej postaci mitologicznej, wszystko czego się dotknie, zamienia w naukę wysokiej próby. Dr Matys będąc przecież specjalistą „naukowym” w zakresie biologii molekularnej, neuroradiologią zajął się dopiero w ostatnich latach, w formule specjalizacji klinicznej. I od razu „z niczego”, bo dysponując tylko rutynowo wykonywanymi badaniami rezonansu magnetycznego mózgu, wytworzył dwa opracowania dotyczące „chirurgicznej” morfometrii mózgu, które zakwalifikowały się do najwyższych rangą czasopism neurochirurgicznych. A przecież wiele osób wcześniej dysponowało dokładnie

takim samym materiałem i takimi samymi możliwościami, tylko zabrakło może znajomości problematyki współczesnej neurochirurgii, motywacji, pomysłu, cierpliwości... Sądzę, że przykład tych dwóch opracowań w bardzo dobrym świetle stawia perspektywy przyszłego rozwoju naukowego doktora Matysa, jak też jego zdolności do organizowania wokół siebie innych osób i zespołów badawczych, którym może zaoferować inspirację i praktyczną pomoc. Nie trzeba dodawać, że jest to podstawowe kryterium pozwalające orzekać o kwalifikacjach danej osoby na samodzielnego pracownika nauki.

Osiągnięcie stanowiące podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego

Zawarte jest w cyklu czterech prac, opublikowanych w wysoko notowanych czasopismach naukowych, których łączny IF wynosi ponad 54 punkty. Ogólnie rzecz biorąc, tematyka tego opracowania skupia się wokół mało jeszcze zbadanej roli tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) jako mediatora i neuromodulatora w centralnym układzie nerwowym. Chronologicznie pierwszym z tych doniesień jest publikacja w Nature Medicine z 2003 r., opublikowana w formie „research letter”. W publikacji tej dr Matys odniósł się do molekularnego mechanizmu oddziaływania tPA w mózgu i na mózg, zaproponowanego przez autorów pierwszego doniesienia na ten temat (opublikowanego wcześniej w Nature Medicine). Na podstawie wykonanych przez siebie badań immunochemicznych dr Matys zakwestionował pogląd, jakoby tPA, (będąc enzymem proteolitycznym), modyfikował receptor NMDA bezpośrednio, rozszczepiając jego podjednostkę NR1 i powodując długotrwałe wzmocnienie synaptyczne poprzez ułatwienie napływu jonów wapnia do komórki nerwowej. Udowodnił (a zostało to później potwierdzone przez inne grupy badaczy), że istotną rolę w tej aktywacji synaptycznej ma raczej „swoiste” działanie tPA, czyli uruchomienie przezeń osi plazminogen-plazmina, która dopiero – w obecności tPA – wywiera wspomniane wyżej oddziaływanie na receptor NMDA. Powodem „zamieszania” stało się daleko idące immunologiczne podobieństwo plazminogenu do podjednostki NR1 receptora NMDA.

Następne z kolei opracowanie (2004 r.), opublikowane w Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), odnosi się już do neurobiologicznej roli tPA w mózgu, w szczególności do stwierdzonej wcześniej silnej ekspresji tego czynnika w ciele migdałowatym, sugerującej naturalnie jego udział w mediowaniu reakcji emocjonalnych/stresowych. W związku z tym postawiono hipotezę, że obecność TPA w ciele migdałowatym uwarunkowana jest m.in. oddziaływaniem czynnika uwalniającego kortykotropinę, a więc w pewien sposób wiąże się z uruchomieniem osi przysadka-nadnercze i odpowiedzią stresową. W pięknie zaprojektowanym eksperymencie immunohistochemiczno-behawioralnym autorzy udowodnili, że CRF powoduje uaktywnienie się tPA w określonych rejonach ciała migdałowatego oraz, że

oddziaływanie to odbywa się przez pobudzenie swoistego receptora bezpośrednio w amygdali, a także doprowadza do wzrostu aktywności neuronalnej tego obszaru mózgu. W konsekwencji tPA okazał się być mediatorem behawioralnych reakcji emocjonalnych towarzyszącym stresowi, takich jak niepokój, czy lęk, wyzwalanych niejako równolegle do aktywacji osi przysadka-nadnercze.

Kolejna publikacja (Neuroscience, 2005 r.), stanowi raport z badania nad obecnością i rolą tPA w jądrze łożyskowym prążka końcowego - regionie „spowinowaconym” z ciałem migdałowatym. Ekspresję tPA w jądrze łożyskowym dr Matys zauważył w czasie opisanych wyżej eksperymentów. Podobnie jak w eksperymencie poprzednim, drogą wyrafinowanych badań histochemicznych i behawioralnych udowodnił, że czynnik ten nie tylko jest tam obecny, ale że jego ekspresja nasila się w czasie reakcji stresowej, a także w odpowiedzi na podanie CRF. Jednocześnie okazało się również, że myszy ze znokautowanym genem tPA nie wykazywały potencjalizacji behawioru polegającego na „wzdrygnięciu” (startle) po podaniu CRF. W ten sposób dr Matys udowodnił, że tPA jest w układzie limbicznym nie tylko mediatorem związanych ze stresem prymitywnych reakcji emocjonalnych (jak niepokój), ale również bardziej złożonych bezwarunkowych reakcji orientacyjnych, niejako reprezentowanych przez „startle response”. Co więcej, okazało się, że ten efekt neurobiologiczny tPA jest wywierany niezależnie od aktywacji przez ten czynnik układu plazminogen-plazmina, ponieważ odbywa się drogą bezpośredniego oddziaływania na receptor NMDA.

W ostatniej pracy z tego cyklu, ogłoszonej w 2005 r. w PNAS, której dr Matys jest współautorem, udowodniono że tPA bierze udział w mechanizmie uzależnienia od alkoholu w ten sposób, że „kompensacyjnie” pobudza receptor NMDA (a konkretnie jego podjednostkę NR2B), który jest hamowany poprzez przewlekłą ekspozycję na etanol. Po odstawieniu alkoholu dochodzi zatem do nadmiernej stymulacji receptora NMDA i do drgawek. Zatem, jak głosi tytuł tej pracy, drgawki po odstawieniu alkoholu są „kontrolowane” przez tPA w drodze modulacji podjednostki NR2B receptora NMDA.

Komentując ten cykl prac dr Matysa należy przede wszystkim zauważyć ich pionierski charakter, polegający na wykryciu i rozpracowaniu mechanizmu działania nowego w gruncie rzeczy i dotychczas nieznanego neuromediatora w centralnym układzie nerwowym. Tkankowy aktywator plazminogenu wraz z jego zymogenem oraz efektozem w postaci plazminy był dotychczas znany ze swojej kluczowej roli w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, tymczasem okazuje się, że rola tego mechanizmu enzymatycznego w mózgu jest nie mniej doniosła. tPA (prawdopodobnie wraz z plazminogenem i plazminą) okazuje się „kondycjonować”

najważniejszy chyba, a w każdym bądź razie najbardziej uniwersalny receptor synaptyczny w mózgu, jakim jest NMDA. W ten sposób dokonuje się modulacja strumienia bodźców płynących tym głównym szlakiem transmisji synaptycznej w mózgu, co okazuje się mieć kluczowe znaczenie n.p. w wywoływaniu napadów drgawkowych oraz reakcji emocjonalnych czy też szerszego nawet behawioru związanego ze stresem i z emocjami (n.p. „startle response”).

Drugim aspektem uzyskanych przez dr Matysa wyników jest już dzisiaj rysująca się perspektywa ich szerokiego zastosowania praktycznego. Już dziś można przewidywać, że kiedy nauczymy się wpływać na proces modulacji synaptycznej z udziałem tPA, uzyskamy nowe możliwości leczenia padaczki oraz zaburzeń lękowych i emocjonalnych, które stanowią przecież osiowe objawy schizofrenii, choroby dwubiegunowej, czy wszelkiego rodzaju nerwic. Plazmina wraz z tPA wzmacnia też rozkład warunkującego chorobę Alzheimera peptydu A-beta, co sugeruje, że badania nad tą rolą obu substancji w mózgu mogą pomóc w opanowaniu tej nieuleczalnej choroby XX wieku. To jednak nie wszystko: jako neurochirurg mogę poważnie się na prognozowanie, że wyniki badań zainicjowanych przez dr Matysa mają wielką szansę znaleźć zastosowanie również w leczeniu urazów czaszkowo-mózgowych, zespołów niedokrwiennych mózgu, czy krwotoków mózgowych. Chodzi tutaj oczywiście o już wstępnie poznaną rolę tPA w mechanizmie ekscytotoksyczności, który jest kluczowy dla wtórnego uszkodzenia ischemicznego mózgu. Na koniec, ale rzecz bardzo ważna: dzisiaj coraz powszechniej stosuje się rekombinowany tPA w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu, zatem poznanie jego roli i mechanizmu działania w mózgu jest niezbędne dla uniknięcia skutków ubocznych tej terapii.

Ogólnie rzecz biorąc, cykl prac stanowiący równoważnik rozprawy habilitacyjnej należy ocenić wysoko i stwierdzić, że spełnia on wszelkie wymogi stawiane pracom kwalifikacyjnym na stopień naukowy doktora habilitowanego. Stanowi kompleksowe i systematyczne opracowanie ważnego zagadnienia z dziedziny biologii molekularnej centralnego układu nerwowego. W swojej dziedzinie nie tylko nawiązuje do frontu badań światowych, ale wręcz wyznacza nowe granice i standardy. Uzyskane wyniki mają nie tylko znakomitą jakość naukowo-poznawczą, ale również bezpośrednie implikacje praktyczne. Wszystkie prace zostały ogłoszone w najwyższych rangą, wysoko impaktowych czasopismach naukowych, a udział habilitanta w każdej z nich był nie tylko znaczący, ale wręcz wiodący. Swym opracowaniem dr Matys wniósł znaczący wkład w rozwój światowej biologii medycznej.

Podsumowanie i konkluzja recenzji

Podsumowując stwierdzam, że dorobek naukowy doktora Matysa jest obszerny i wielokierunkowy, a przy tym prawie w całości opublikowany w znaczących czasopismach naukowych o obiegu międzynarodowym. Habilitant jest pierwszym lub drugim autorem w większości tych opracowań. Dorobek spełnia również formalne kryteria bibliometryczne stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, przy czym łączny współczynnik wpływu ponad 85 punktów i indeks Hirscha równy 8 stawia wartość tego dorobku wysoko wśród kandydatów do tego stopnia naukowego. Dr Matys był członkiem różnych zespołów naukowych w kilku ośrodkach, a nawet w kilku krajach, zmieniając za każdym razem tematykę prowadzonych badań i za każdym razem osiągając światowy poziom publikacji wyników swojej pracy. Ta cecha rokuje jak najlepiej na jego przyszłość jako już samodzielnego pracownika naukowego, który gdziekolwiek się znajdzie, będzie w stanie rozwinąć pracę badawczą na wysokim poziomie, a swojemu zespołowi zaoferować taki start, jaki sam otrzymał w białostockim Zakładzie Farmakodynamiki. Zebrane doświadczenie dydaktyczne oraz dotychczasowy dorobek habilitanta w tej dziedzinie wydają się stanowić dodatkową gwarancję w tym zakresie. Na koniec, ale rzecz bardzo istotna: opracowane przez doktora Matysa w formie 4 osobnych publikacji zagadnienie modulacji transmisji synaptycznej przez kompleks tPA-plazminogen-plazmina cechuje się wysokim poziomem profesjonalizmu i nowatorstwa, ma też już dzisiaj widoczne perspektywy szerokich zastosowań praktycznych. Stanowi zatem istotny wkład habilitanta w rozwój biologii medycznej, spełniając zawarte w odnośnej ustawie kryteria do przyznania stopnia doktora habilitowanego.

Biorąc powyższe pod uwagę mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o przejście do dalszych etapów postępowania zmierzającego do nadania dr Tomaszowi Matysowi stopnia doktora habilitowanego w zakresie biologii medycznej.

Białystok, 4 01 2014 r.


Prof. Zenon Mariak