



Toruń, dnia 13 lutego 2024 r.

RECENZJA

osiągnięcia naukowego dr n. farm. Renaty Wawrzyniak pt. „Ocena profili metabolomicznych w zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego, schorzeniach onkologicznych i wrodzonych wadach anatomicznych” oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych

Przedstawienie podstawowych danych o Kandydatce

Dr n. farm. Renata Wawrzyniak jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W 2009 roku obroniła pracę magisterską pt. „Niedoczynność kory nadnerczy”. W 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2011-2013 była zatrudniona na stanowisku asystenta na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, a następnie na tym samym stanowisku na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (2013-2017). Od lutego 2017 roku pracuje w tej samej jednostce naukowej na stanowisku adiunkta. Jednocześnie od maja 2012 roku do maja 2013 roku odbyła staż naukowy w Centre of Metabolomics and Bioanalysis (CEMBIO) w Uniwersytecie San Pablo CEU w Madrycie.

W dniu 22.06.2023 dr n. farm. Renata Wawrzyniak złożyła wniosek do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych. Niniejsza recenzja została przygotowana w oparciu o złożone przez Kandydatkę osiągnięcia naukowe pt. „Ocena profili metabolomicznych w zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego, schorzeniach onkologicznych oraz wrodzonych wadach anatomicznych”, dokumentację aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej, oświadczenia współautorów i Autoreferat.

Ocena dorobku naukowego

Na dorobek publikacyjny dr n. farm. Renaty Wawrzyniak składa się 28 wieloautorskich publikacji naukowych z listy Journal Citation Reports oraz trzy rozdziały w monografiach naukowych (dwie z nich mają zasięg międzynarodowy; Future Science, Springer-Verlag). Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) tych prac wynosi 91,650, a punktacja ministerialna - 1529. Należy podkreślić, że przed uzyskaniem stopnia doktora współczynnik IF wynosił 18,520. Wskazuje to na ponad trzykrotny wzrost IF, co jest



związane ze zwiększeniem liczby publikacji oraz ich jakości (publikowanie w coraz lepszych czasopismach, o wyższym IF, m.in. TrAC, Analytica Chimica Acta, Talanta) i świadczy o harmonijnym rozwoju naukowym dr n. farm. Renaty Wawrzyniak. Habilitantka publikuje wyniki badań będących m.in. efektem jej stałej współpracy z krajowymi i międzynarodowymi zespołami badawczymi. Na ocenę oddziaływania prowadzonych badań na środowisko naukowe ma wpływ również liczba cytowań, która na dzień wszczęcia postępowania habilitacyjnego wynosiła (bez autocytowań) 731 wg. Scopus oraz 675 wg. Web of Science Core Collection. Indeks Hirscha był wówczas równy 13, natomiast obecnie wynosi już 15 (wg. Scopus). Te dane scjentometryczne odpowiadają oczekiwaniom, które stawiane są kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy dr n. farm. Renaty Wawrzyniak obejmuje także wystąpienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Przed uzyskaniem stopnia doktora było to jedno wystąpienie ustne oraz współautorstwo 11 innych wystąpień ustnych i 17 prezentacji posterowych. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka wygłosiła 6 wykładów na konferencjach krajowych i międzynarodowych, przy czym jest także współautorką 14 kolejnych prezentacji ustnych (wykładów i komunikatów). Aktywnie propagowała swoje badania w formie posterów prezentowanych osobiście (11) i przez współautorów (54). Wzrost liczby prezentacji po uzyskaniu stopnia doktora świadczy o rosnącym zaangażowaniu w prezentowanie wyników badań w krajowym i międzynarodowym środowisku naukowym i jest niewątpliwym atutem Habilitantki. Niestety w dorobku naukowym brakuje patentów lub zgłoszeń patentowych, co należałoby zmienić w przyszłości.

Z drugiej jednak strony należy wyróżnić aktywność dr n. farm. Renaty Wawrzyniak w realizacji badań projektowych w dwóch grantach finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki, w których była wykonawcą. Oba projekty realizowane były przed uzyskaniem stopnia doktora. W tym też okresie (2014-2015) Habilitantka była kierownikiem Preludium 7 (finansowany ze środków NCN), którego realizację zakończyła po uzyskaniu stopnia doktora. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zarówno Preludium 7 (kierownik), jak i SonataBis (wykonawca) realizowane były we współpracy międzynarodowej z ośrodkami Centre of Metabolomics and Bioanalysis (CEMBIO) Uniwersytetu San Pablo CEU w Madrycie, Spanish National Center for Cardiovascular Research w Madrycie, Laboratory of Experimental Oncology Uniwersytetu Katolickiego w Lowanium, Groupe de RMN Biomédicale, Uniwersytetu Paul Sabatier w Tuluzie. Równocześnie Habilitantka prowadziła badania we współpracy z ośrodkami krajowymi, m.in. Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, Katedrą Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej, Wydziału Farmaceutycznego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr n. farm. Renata Wawrzyniak kierowała jednym projektem naukowym finansowanym ze środków Ministerstwa Nauki i Edukacji w ramach konkursu Iventus Plus 5, którego efektem są trzy publikacje naukowe. Po raz kolejny podkreślić należy chęć Habilitantki do nawiązywania współpracy naukowej w ramach realizacji grantu, co jest dużym atutem osoby ubiegającej się o tytuł naukowy doktora



habilitowanego. W tym projekcie dr n. farm. Renata Wawrzyniak współpracowała m.in. z Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, (MN, Stany Zjednoczone), Department of Clinical Sciences, Lund University (Malmö, Szwecja), Katedrą Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed. Habilitantka uzyskała środki finansowe na realizację swoich badań także ze środków wewnętrznych GUMed w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza. Była kierownikiem grantu 'Młody Twórca Nauki', którego wyniki stały się przedmiotem dwóch publikacji przestanych do recenzji. Dr n. farm. Renata Wawrzyniak stara się pozyskiwać fundusze na prowadzone przez nią badania, a realizowane przez nią projekty prowadzone były we współpracy z innymi ośrodkami naukowymi, co jest bardzo dobrym prognostykiem na przyszłość.

Ważnym wskaźnikiem rozwoju dr n. farm. Renaty Wawrzyniak są staże w innych ośrodkach badawczych, ponieważ poszerzają one wiedzę, umiejętności praktyczne oraz kontakty naukowe. Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka odbyła dwa staże naukowe: krótkoterminowy w Katedrze Chemii Analitycznej Wydziału Chemii Inżynierskiej oraz Technologii na Uniwersytecie w Zagrzebiu (2 miesiące) oraz roczny w Centre of Metabolomics and Bioanalysis (CEMBIO) Uniwersytetu San Pablo CEU w Madrycie. Efektem stażu w Madrycie było m.in. zyskanie promotora pomocniczego przewodu doktorskiego, którym stała się prof. Coral Barbas. Habilitantka odbyła jeszcze jeden krótki staż (6 tygodni w 2013 roku) w tej samej jednostce naukowej. Wyjazdy te pozwoliły Jej na poszerzenie wiedzy z zakresu technik chromatograficznych sprzężonych ze spektrometrią mas do zastosowań w niecelowanych analizach metabolomicznych próbek biologicznych. Umożliwiły także stworzenie sieci kontaktów, które owocują współpracą z ośrodkami spoza Polski.

Za prowadzone badania i osiągnięcia naukowe dr n. farm. Renata Wawrzyniak była kilkakrotnie nagradzana przez Rektora GUMed w latach 2016-2022 zarówno zespołowymi nagrodami naukowymi (I-go i II-go stopnia), jak i dydaktycznymi. Uzyskała także Indywidualną Nagrodę Naukową za Wyróżnioną Rozprawę Doktorską. Docenione nagrodami były także Jej trzy prezentacje posterowe na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. W 2015 roku dr n. farm. Renata Wawrzyniak uzyskała także nagrodę Gdańskiego Towarzystwa Naukowego i Prezydenta Miasta Gdańska dla młodych naukowców w dziedzinie nauk biologicznych i medycznych za wyróżniającą się rozprawę doktorską.

Podsumowując ogólny dorobek naukowy dr n. farm. Renaty Wawrzyniak stwierdzam, że wykazuje się ona istotną aktywnością naukową, a Jej dorobek spełnia kryteria stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem naukowym, które jest podstawą do wszczęcia postępowania habilitacyjnego dr n. farm. Renaty Wawrzyniak jest monotematyczny cykl 6 prac zatytułowany „Ocena profili metabolomicznych w zaburzeniach układu sercowo-



naczyniowego, schorzeniach onkologicznych i wrodzonych wadach anatomicznych". Publikacje te znajdują się w bazie Journal Citation Report, ich sumaryczny IF wynosi 26,212, średni 4,37. Opublikowano je w latach 2015-2021. Wszystkie prace wchodzące do cyklu habilitacyjnego są wieloautorskie. Ilość autorów jest duża, w dwóch z publikacji jest to 12 i 13 osób. W połowie tych prac dr n. farm. Renata Wawrzyniak jest pierwszym autorem, niestety w żadnej nie jest autorem korespondencyjnym. Duża ilość współautorów publikacji będących podstawą cyklu habilitacyjnego ma dwa efekty: 1. trudność ze wskazaniem wiodącego udziału Habilitantki w badaniach; 2. uznanie umiejętności nawiązywania współpracy przez Panią dr n. farm. Wawrzyniak. Według oświadczeń załączonych do dokumentacji Habilitantka w każdej z publikacji jest współtworzącą koncepcję, jednak w żadnej z tych prac nie jest jedyną osobą, która byłaby pomysłodawcą badań. Dowodziłoby to samodzielności naukowej Habilitantki. Niemniej po raz kolejny chciałabym podkreślić, że współpraca interdyscyplinarna będąca podstawą powstania kilku z tych prac jest równie ważna podczas ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego, co samodzielne tworzenie koncepcji pracy. Reasumując, po szczegółowej analizie oświadczeń udział dr n. farm. Renaty Wawrzyniak w powstaniu tych publikacji był znaczący.

Nowoczesna bioanalityka umożliwia zdobywanie wiedzy na temat oceny składu oraz zmian ilościowych ludzkiego metabolomu. Jest to bardzo ważne ze względu m.in. na wczesną diagnostykę chorób lub monitorowanie terapii. Badania metabolomiczne bazują obecnie na strategii analiz celowanych lub niecelowanych. Osiągnięcie naukowe Pani dr n. farm. Renaty Wawrzyniak skupia się na wykorzystaniu niecelowanych analiz metabolomicznych próbek biologicznych i jest to bardzo istotna i aktualna tematyka badań naukowych.

Habilitantka dokonała oceny profili metabolomicznych: 1. guzów podścieliskowych żołądka w modelach myszy; 2. osocza pacjentów, u których potwierdzono wczesne starzenie tętnic; 3. moczu dzieci z wrodzoną dysplazją nerek; 4. osocza pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Wczesna diagnostyka każdego z tych schorzeń jest niezwykle ważna, a badania metabolomiczne prowadzone przez dr n. farm. Renatę Wawrzyniak mogą w tym pomóc. W tym celu wykorzystano szereg narzędzi analitycznych oraz szereg zaawansowanych metod statystycznych.

Jednym z osiągnięć naukowych są badania nad oznaczeniem oraz porównaniem profili metabolomicznych ekstraktów guza pochodzących od mysich modeli ksenograficznych GIST charakteryzujących się różnymi mutacjami genu KIT. Zastosowanie techniki GC-MS oraz jedno- i wielowymiarowych analiz statystycznych pozwoliło Habilitantce na wykazanie charakterystycznych cech metabolizmu tkanki GIST, do których zaliczono wzrost intensywności procesu glikolizy, glutaminolizy oraz zmiany metabolizmu lipidów. Należy podkreślić, że badanie to i jego wyniki są pierwszymi w literaturze naukowej, poświęconymi zmianom metabolicznym charakterystycznym dla tkanki guza z różnymi mutacjami genu KIT.

Habilitantka wniosła wkład w badania opornego na farmakoterapię nadciśnienia tętniczego, które stanowi poważny problem zdrowia publicznego. Przeprowadziła badania profili metabolomicznych osocza pacjentów chorych oraz pacjentów



z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, wykorzystując HPLC TOF-MS. Wykazano różnice w profilach metabolomicznych wynikające głównie z metabolizmu lipidów, aminokwasów oraz puryn. Dr n. farm. Renata Wawrzyniak powiązała je z dysfunkcją śródbłonna, zwężeniem naczyń, proliferacją komórek, stresem oksydacyjnym lub stanem zapalnym, co jest bardzo istotne dla patogenezy, rozpoznania oraz leczenia opornego na farmakoterapię nadciśnienia tętniczego. Badania Habilitantki w tym zakresie były jednymi z pierwszych w literaturze naukowej.

Ważnym osiągnięciem dr n. farm. Renaty Wawrzyniak jest także wkład w badania rzadkiego schorzenia kardiologicznego - wczesnego starzenia naczyń, którego nie można wyjaśnić wiekiem metrykalnym. Habilitantka przeprowadziła analizę i ocenę profili metabolomicznych osocza, co jest szczególnie istotne, ponieważ procesy patofizjologiczne będące przyczyną tego schorzenia pozostają niewyjaśnione. Zastosowanie techniki HPLC TOF-MS oraz zaawansowanych metod statystycznych, (opartych na regularyzacji, korelacji, analizie hierarchicznej) pozwoliło Habilitantce na wyselekcjonowanie czterech lizofosfatydylocholin, których poziomy były obniżone u pacjentów z wczesnym starzeniem naczyń. To wyjątkowo ważne wyniki, które dowodzą, że badania metabolomiczne mogą przyczynić się do identyfikacji nowych celów terapeutycznych rzadkich schorzeń kardiologicznych.

Dr n. farm. Renata Wawrzyniak rozszerzyła swoje badania o kolejną matrycę biologiczną, jaką jest mocz. Przeprowadziła niecelowane analizy metaboliczne próbek populacji pediatrycznej z wrodzoną dysplazją nerek. Wczesna diagnoza tego schorzenia jest bardzo ważna, ze względu na możliwość szybkiego wdrożenia terapii. Profile metabolomiczne próbek moczu dzieci zdrowych i chorych badano za pomocą dwóch komplementarnych technik GC-MS oraz LC-MS, jak również jedno- oraz wielowymiarowych testów statystycznych. Dzięki tak kompleksowemu podejściu bioanalitycznemu Habilitantka wykazała zmiany w szlakach biochemicznych oraz zaproponowała markery, które mogą w przyszłości ułatwić diagnozę dysplazji nerek. Wyselekcjonowano 19 metabolitów, przy czym w przypadku siedmiu z nich poziomy stężenia były obniżone, a w przypadku trzech stężenia były podwyższone u dzieci z dysplazją nerek. Dodatkowo dr n. farm. Renata Wawrzyniak udowodniła, że związki te są związane z utlenianiem kwasów tłuszczowych, metabolizmem aminokwasów oraz puryn.

Do ważnych osiągnięć dr n. farm. Renaty Wawrzyniak należy także udoskonalenie metody przygotowania próbek osocza do niecelowanych analiz metabolomicznych. W tym celu wykorzystwała degradację enzymatyczną białek za pomocą proteiny K, co pozwoliło na uwalnianie metabolitów związanych z białkami osocza, które we wcześniej stosowanych metodach ulegały współstrącaniu z białkami. Wykorzystanie proteiny K doprowadziło do zwiększenia liczby oznaczanych związków oraz granicy ich wykrywalności. Podejście to nie jest według mnie nowe, ponieważ wykorzystanie tego enzymu w przygotowaniu próbek osocza jest już powszechne w bioanalizie próbek osocza. Niemniej jednak na podkreślenie zasługuje fakt, iż Habilitantka jest współautorką badań, w których po raz pierwszy wykorzystano tą metodę w niecelowanych analizach



metabolomicznych. Co więcej publikacja, w której opisano to podejście, została zacytowana już 44 razy.

Kompleksowe badania prowadzone przez dr n. farm. Renatę Wawrzyniak wniosły znaczny wkład do rozwoju niecelowanej analizy metabolomicznej w celu wyjaśnienia patofizjologii chorób, oceny odpowiedzi metabolicznej na zastosowaną farmakoterapię oraz poszukiwania nowych celów terapeutycznych. Badania te doprowadziły do uzyskania wyników, które w moim przekonaniu mają oryginalny wkład w zastosowanie niecelowanej metabolomiki do oceny zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, schorzeń onkologicznych i wrodzonych wad anatomicznych.

Podsumowując ocenę osiągnięcia habilitacyjnego dr n. farm. Renaty Wawrzyniak stwierdzam, że przedstawiony do oceny monotematyczny cykl prac stanowiący podstawę wniosku habilitacyjnego spełnia wymogi stawiane Habilitantom.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej, popularyzującej naukę

Dr n. farm. Renata Wawrzyniak prowadziła liczne zajęcia dydaktyczne zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Należą do nich ćwiczenia oraz seminaria m.in. z przedmiotów Farmakokinetyka, Biofarmacja, Farmakologia, Biopharmaceutics. Prowadziła także zajęcia laboratoryjne z Toksykologii oraz Omics in Drug Discovery. Aktywnie uczestniczy w przygotowywaniu prac magisterskich jako opiekun magistrantów (9 prac). Jej dojrzałości w kształceniu młodej kadry naukowej dowodzi pełnienie funkcji promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich, z których jeden zakończył się uzyskaniem tytułu doktora w 2020 roku. Podkreślić należy także, że dr n. farm. Renata Wawrzyniak od ponad roku jest kierownikiem kierunku International Master in Sustainable Drug Discovery. W dorobku dydaktycznym Habilitantki brakuje współautorstwa podręczników i materiałów dydaktycznych, które sama opracowała. Mimo to jednak osiągnięcia dydaktyczne należy ocenić dobrze.

Podobnie oceniam działalność organizacyjną dr n. farm. Wawrzyniak. Była członkiem komitetu organizacyjnego konferencji Metabolomic Circle (2015r.), 24th International Symposium of Electro- and Liquid Separation Techniques (2017r.), XI Polskiej Konferencji Chromatograficznej (2017r.). Angażowała się w pracę na rzecz uniwersytetu będąc członkiem Wydziałowej Komisji Wyborczej (2016-2020). Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas, Gdańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Gdańskiego Towarzystwa Naukowego, Polskiego Towarzystwa Metabolomicznego.

Nisko ocenić należy działalność popularyzatorską dr n. farm. Renaty Wawrzyniak, która przez wiele lat edukacji i pracy naukowej ograniczyła się do (wg. załączonych dokumentów) członkostwa w towarzystwach, prowadzenia warsztatów szkoleniowych dla firm, prezentowania wyników badań na konferencjach naukowych. Według mnie żadna z tych aktywności nie popularyzuje nauki w szerokim gronie odbiorców, czyli tych którzy nie są naukowcami lub pracownikami firm dystrybuujących sprzęt laboratoryjny. Niemniej szeroko rozwinięta działalność popularyzująca naukę nie jest kryterium niezbędnym do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.



Podsumowując dorobek dydaktyczny, organizacyjny oraz popularyzujący naukę, w moim przekonaniu spełniają one wymogi dla osób ubiegających się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

W podsumowaniu stwierdzam, że analiza osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego i zawodowego oraz osiągnięć dydaktycznych, pozwala stwierdzić, że Pani dr n. farm. Renata Wawrzyniak spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm., rozdział 3, art. 219.1) upoważniające do starania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. W związku z powyższym popieram wniosek o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

dr hab. Sylwia Studzińska, prof. UMK

