

Prof. dr hab. Tomasz Misztal  
Zakład Endokrynologii  
Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt  
im. Jana Kielanowskiego PAN w Jabłonnie  
05-110 Jabłonna k. Warszawy, ul. Instytucja 3

tel.: 22 76 53 301  
e-mail: t.misztal@ifzz.pan.pl

---

Jabłonna, 18 czerwca 2014 r.

### Ocena

**osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej dr Jacka Drobnika w związku z przeprowadzonym przewodem habilitacyjnym w celu nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.**

Ocenę wykonałem na podstawie Rozprawy habilitacyjnej p.t. *Wpływ szyszynki za zawartość kolagenu i glikozoaminoglikanów w sercu po zawale* oraz dokumentów, dotyczących działalności Habilitanta, dostarczonych przez Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, jako recenzent powołany przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów.

### Informacje wstępne

Dr Jacek Henryk Drobnik ukończył studia wyższe na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w roku 1989. Swoją karierę zawodową i naukową związał z Akademią Łódzką, obecnie Uniwersytetem Medycznym, pracując kolejno w Zakładzie Patofizjologii, Zakładzie Metabolizmu Tkanki Łącznej, Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, a od roku 2012, w Zakładzie Badań Neuropeptydów. Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w 1992 roku (Akademia Medyczna w Łodzi, Wydział Lekarski) na podstawie rozprawy p.t. *Wpływ melatoniny na poziom niektórych elementów tkanki łącznej w gojących się ranach u szczurów*, a w roku 1999, uzyskał pierwszy stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych. W tym też roku został zatrudniony w swojej jednostce na stanowisku adiunkta. Obecnie pełni funkcję kierownika Pracowni Metabolizmu Tkanki Łącznej, należącej do Zakładu Badań Neuropeptydów w Katedrze Patologii Ogólnej i Doświadczalnej UM w Łodzi.

## Rozprawa habilitacyjna

Zgodnie z Art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2013 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami) dr Jacek Drobnik przedłożył do oceny swoje osiągnięcie naukowe w formie Rozprawy habilitacyjnej, składającej się z 5 spójnych tematycznie artykułów naukowych.

1. **Drobnik J**, Karbownik-Lewińska M, Szczepanowska A, Słowińska D, Olczak S, Jakubowski L, Dąbrowski R. Regulatory influence of melatonin on collagen accumulation in the infarcted hart scar. *J Pineal Res* 2008; 45: 285-290.
2. **Drobnik J**, Olczak S, Owczarek K, Hrabec Z, Hrabec E. Melatonin augments expression of the procollagen  $\alpha 1(I)$  and  $\alpha 1(III)$  genes in the infracted heart scar of pinealectomised rats. *Connective Tissue Res* 2010; 51: 491-496.
3. **Drobnik J**, Słowińska D, Olczak S, Tosik D, Pieniążek A, Matczak K, Koceva-Chyła A, Szczepanowska A. Pharmacological doses of melatonin reduce the glycosaminoglycan level within the infracted hart scar. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 29-35.
4. **Drobnik J**, Owczarek K, Piera L, Tosik D, Olczak S, Ciosek J, Hrabec E. Melatonin-induced augmentation of collagen deposition in cultures of fibroblasts and myofibroblasts is blocked by luzindole – melatonin membrane receptors inhibitor. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 642-649.
5. **Drobnik J**, Tosik D, Piera L, Szczepanowska A, Olczak S, Zielińska A, Liberski PP, Ciosek J. Melatonin-induced glycosaminoglycans augmentation in myocardium remote to infarction. *J Physiol Pharmacol* 2013; 64: 737-744.

Wymienione powyżej artykuły, mające charakter oryginalnych prac twórczych, zostały opublikowane z grupą współautorów w prestiżowych czasopismach, o współczynniku wpływu (IF) od 1,96 do 5,09 (łącznie 13,89), a w punktacji MNiSW, w zakresie od 20 do 32 pkt. (łącznie 126 pkt.). We wszystkich artykułach dr J. Drobnik występuje jako autor pierwszy oraz prowadzący korespondencję i jest zarówno inspiratorem przedstawionej w nich tematyki badań, jak również wiodącym realizatorem (65 – 80%). Do każdej pracy dołączone są oświadczenia współautorów, w których można znaleźć potwierdzenie wysokiego wkładu Habilitanta. W pracach tych, dr J. Drobnik przedstawił w sposób szczegółowy wyniki przeprowadzonych badań nad wpływem hormonu szyszynki – melatoniny, na procesy gojenia zachodzące w mięśniu sercowym po przebytych zawale.

**W pracy nr 1**, Habilitant skupił uwagę na akumulacji kolagenu w bliźnie pozawałowej, powstającej w mięśniu sercowym i badał wpływ melatoniny na stabilność tego procesu. Część z 4 przeprowadzonych doświadczeń, stanowi kontrolę dla badanego efektu

melatoniny i potwierdza wcześniejsze wyniki własne lub uzyskane przez innych autorów np. wzrost syntezy kolagenu w miejscu blizny pozawałowej (Cleutjens i wsp. 1995; Petrov i wsp. 2002) czy modulujący wpływ melatoniny, lub jego brak, na odkładanie kolagenu w uszkodzonych tkankach (Drobnik i Dąbrowski 1996 i 2000). Niewątpliwym osiągnięciem jest wykazanie, że melatonina jest modulatorem odkładania kolagenu w bliznie powstającej w sercu po przebytych zawałach. Chirurgiczne usunięcie szyszynki (pinealektomia) lub farmakologiczne zablokowanie jej syntezy, obniża produkcję kolagenu, natomiast odpowiednia dawka melatoniny jest w stanie przywrócić proces jego akumulacji w bliznie pozawałowej. Ponadto, Habilitant wykazał w tej pracy możliwość bezpośredniego oddziaływania melatoniny na miofibroblasty, pobrane z blizny pozawałowej, w warunkach *in vitro*, czego efektem był wzrost zawartości kolagenu w kulturach miofibroblastów traktowanych melatoniną.

Kolagen występuje w wielu tkankach organizmu zwierząt a jego budowa jest zróżnicowana w zależności od funkcji i miejsca występowania. W procesie zablizniania ran, także pozawałowych, stwierdza się głównie kolagen typu I i typu III. **Praca nr 2** poświęcona była zbadaniu, czy melatonina wpływa na ekspresję genów dla prokolagenu  $\alpha 1$  (I) i  $\alpha 1$ (III). Doświadczenia zostały przeprowadzone na szczurach zarówno *in vivo* jak i *in vitro*. W ich efekcie, Habilitant nie uzyskał spodziewanych wyników we wszystkich modelach doświadczalnych. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że istotny wzrost ekspresji badanych genów wystąpił po podaniu melatoniny w grupie zwierząt pinealektomizowanych. Brak wyraźnych odpowiedzi w ekspresji genów u zwierząt z zachowanymi szyszynkami i pinealektomizowanych – traktowanych NaCl, skłania Habilitanta do zachowania ostrożności przy wyciąganiu wniosków i poszukiwania innych wyjaśnień na podstawie literatury. Należy jednak pamiętać, że melatonina, w tego typu badaniach, jest często hormonem „kapryśnym” i w ustabilizowanym systemie nie wywołuje zmian. Stwierdzenie wzrostu ekspresji genów dla prokolagenu typu I i typu III, po podaniu melatoniny u zwierząt pinealektomizowanych, można bez wątplenia zaliczyć do osiągnięć Habilitanta.

W kolejnej **pracy nr 3**, Habilitant podejmuje się zbadać zmiany, jakie dokonują się w składzie macierzy zewnątrzkomórkowej, w obszarze serca objętym zawałem, pod wpływem farmakologicznych dawek melatoniny. Substancjami, na których autor skupia uwagę są glikozoaminoglikany (GAG), kolagen oraz niektóre związki (rodniki) powstające pod wpływem stresu oksydacyjnego. Potwierdzają się wyniki, dotyczące wzrostu koncentracji GAG w macierzy zewnątrzkomórkowej oraz modulujący wpływ melatoniny na poziom kolagenu, jednak autor otrzymuje wyniki rozbieżne w doświadczeniu *in vivo* vs *in vitro*. Dociekając przyczyny otrzymanych różnic, powołuje się na wpływ dodatkowych czynników

ze strony układów endokrynnego, nerwowego lub też immunologicznego. Osiągnięciem wybijającym się w tej pracy jest za to stwierdzenie korzystnego działania melatoniny tj. redukcji stresu oksydacyjnego, w miejscu tworzenia się blizny pozawałowej. Jest to pierwszy na świecie raport o antyoksydacyjnym działaniu melatoniny w procesie gojenia, zachodzącym w obszarze mięśnia sercowego po przebytych zawale.

Kontynuując badania nad procesem odkładania kolagenu w gojących się ranach, na przykładzie mięśnia sercowego po zawale oraz rany powierzchniowej (**praca nr 4**), dr J. Drobnik bada następnie mechanizm zachodzących zmian na podstawie udziału receptorów dla melatoniny  $MT_1$  i  $MT_2$ . Stosuje w tym celu luzindol (ang. luzindole) – związek blokujący selektywnie receptory melatoniny. Obserwując wzrost zawartości kolagenu w badanych tkankach pod wpływem melatoniny oraz zatrzymanie jego akumulacji pod wpływem luzindolu, Habilitant wykazuje, że obydwie błonowe receptory melatoniny,  $MT_1$  oraz  $MT_2$ , mogą być zaangażowane w ten proces. Sugeruje to jedynie działanie melatoniny na badane komórki za pośrednictwem w/w receptorów, ale nie stanowi bezpośredniego dowodu na ich występowanie w miofibroblastach (tkanka mięśnia sercowego). Autor nie identyfikuje receptorów na błonie komórkowej ani nie dokonuje oznaczeń zawartości/aktywności wtórnych przekaźników informacji we wnętrzu komórek. Uzyskany efekt melatoniny, komponuje się jednak właściwie z uzyskanymi wcześniej przez habilitanta wynikami badań i stanowi kolejną cegiełkę w skomplikowanym mechanizmie stymulującym formowanie się blizny pozawałowej. Co więcej, rozszerzenie części eksperymentalnej o elementy ziarniny ran powierzchniowych wzbogaca również wiedzę ogólną na temat udziału melatoniny w procesie gojenia ran, zwłaszcza, że w warunkach *in vivo* otrzymywano w tym przypadku wynik odwrotny.

Podobnie w **pracy nr 5**, Habilitant stwierdza, że koncentracja glikozoaminoglikanów w macierzy zewnątrzkomórkowej zwiększa się pod wpływem melatoniny działającej na fibroblasty za pośrednictwem receptorów błonowych  $MT_1$  i  $MT_2$ . Tym razem jednak autor użył w swoim modelu doświadczalnym fragmenty tkanki mięśnia sercowego nieobjętej zawalem. Obserwacje te są ważne z punktu widzenia procesów przebudowy tkanki mięśnia sercowego np. na skutek różnego rodzaju urazów, powstałych w wyniku stanów zapalnych lub ingerencji chirurgicznej.

#### Podsumowanie osiągnięć:

1. Wykazanie stymulującego wpływu melatoniny na odkładanie kolagenu w bliznie powstającej w sercu po przebytych zawale;

2. Stymulacja ekspresji genów dla prokolagenu typu I i typu III, przez melatoninę egzogenną u zwierząt pinealektomizowanych;
3. Wykazanie antyoksydacyjnego oddziaływania melatoniny w miejscu tworzenia się blizny pozawałowej;
4. Stwierdzenie udziału receptorów melatoniny  $MT_1$  i  $MT_2$  w mechanizmie syntezy kolagenu przez miofibroblasty w bliznie pozawałowej;
5. Stwierdzenie udziału receptorów melatoniny  $MT_1$  i  $MT_2$  w regulacji syntezy glikoaminoglikanów przez fibroblasty w części mięśnia sercowego nieobjętej zawałem.

Wszystkie wyniki badań, zaprezentowane w artykułach, składających się na Rozprawę habilitacyjną, zostały szczegółowo przedyskutowane w oparciu o literaturę światową. Ranga czasopism, w jakich zostały opublikowane, w tym kryteria oceny stosowane przez recenzentów w poszczególnych redakcjach, świadczą o dobrym wyborze tematyki badań, metod zastosowanych do ich realizacji oraz trafnej interpretacji wyników i wnioskowaniu. Można zatem stwierdzić, że Habilitant osiągnął wysoki stopień samodzielności i dojrzałości naukowej. Przedstawione zaś osiągnięcia naukowe stanowią znaczący wkład w rozwój reprezentowanej dziedziny i dyscypliny naukowej, rzucając nowe światło na terapię stosowaną u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Szczególne znaczenie może to mieć u osób starszych, lub leczonych środkami blokującymi sygnalizację neuralną, u których stwierdza się obniżony poziom melatoniny endogennej.

### **Dorobek naukowy**

Dr Jacek Drobnik rozpoczął pracę naukową w roku 1989 jako asystent w Zakładzie Patofizjologii Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytetu Medycznego) w Łodzi. Na stanowisku adiunkta został zatrudniony w roku 1999.

W dorobku przedstawionym od roku 1999 do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego widnieje **13** oryginalnych prac twórczych, opublikowanych w czasopismach posiadających „Impact factor”. Łączny IF dla tych prac wynosi 26,93, w tym 16,61 przypada na prace, w których habilitant jest pierwszym autorem. Suma punktów wg MNiSW wynosi 245. Należy tu wspomnieć, że w zestawieniu tym ujętych jest 5 prac, przedstawionych jako Rozprawa habilitacyjna pod wspólnym tytułem: *Wpływ szyszynki na zawartość kolagenu i glikoaminoglikanów w sercu po zawałach*. Habilitant jest również współautorem **7** prac oryginalnych, które zostały opublikowane w czasopismach nie posiadających IF (łącznie 55 pkt. MNiSW), oraz **5** prac przeglądowych (łącznie 7 pkt. MNiSW). W większości z nich, występuje jako pierwszy autor. Ponadto, Dr J. Drobnik jest autorem **1** monografii, którą zaliczył jako rozdział w książce o zasięgu międzynarodowym.

### Podsumowując:

- Sumaryczny IF publikacji naukowych = **26,93**
- Liczba punktów MNIŚW = **307**
- Liczba cytowań według bazy Web of Science = **120**
- Indeks Hirscha według bazy Web of Sciences = **6**

W dorobku naukowym dr J. Drobnika można znaleźć wiele interesujących aspektów, dotyczących mechanizmu gojenia ran. Jeszcze przed doktoratem i w trakcie jego przygotowywania, badania Habilitanta skupione były na czynnikach stabilizujących proces gojenia. Już wtedy pojawia się zainteresowanie modulującym wpływem melatoniny na zawartość białka kolagenowego, które Habilitant rozwija do obecnego okresu. Towarzyszą temu badania nad koncentracją glikozoaminoglikanów w tkance mięśnia sercowego po zawale oraz nad zawartością macierzy pozakomórkowej w sercu. Szczególną uwagę przyciągają zjawiska obserwowane podczas niedoczynności tarczycy. Zagadnienia dotyczące wpływu niedoczynności tarczycy na strukturę i czynności układu krążenia zostały zebrane w wyżej wymienionej monografii, opublikowanej jako rozdział książki. W odniesieniu do funkcjonowania układu endokrynnego w warunkach zawału serca, uwagę zwracają także badania nad sekrecją wazopresyny i oksytocyny, w których Habilitant analizuje wpływ melatoniny na wydzielanie tych hormonów. Inny interesujący temat badawczy dotyczy zastosowania pochodnej chityny (dibutyrylochityny) w procesie gojenia ran. Związek ten stosowano jako materiał opatrunkowy oraz jako podłoże implantów służących uzupełnianiu ubytków tkanek. Większość tych prac realizowanych była w wieloosobowych zespołach badawczych, w których Habilitant uczestniczył jako koordynator (kierownik projektu) lub wykonawca. Sukcesy w realizacji takich przedsięwzięć świadczą o umiejętności adaptacji Habilitanta do pracy w nowych warunkach, zdolności nawiązywania efektywnej współpracy oraz o szerokim zakresie posiadanej wiedzy.

### **Kierowanie projektami badawczymi**

Dr J. Drobnik uczestniczył lub uczestniczy w realizacji następujących projektów badawczych:

- Grant uzyskany z KBN (2003-2005): kierownik projektu
- Grant uzyskany z NCN (2012-2015): główny wykonawca
- Grant w projekcie zamawianym (2009-2010): wykonawca
- Grant europejski w ramach V Programu Ramowego (2002-2006): podwykonawca
- Ponadto, dwukrotnie kierował pracami własnymi, przyznanymi przez UM w Łodzi (2004-2005 i 2007-2009)
- Ekspertyza dla Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej (1999)

- Funkcja opiekuna i wykonawcy grantu UM w Łodzi, służącego rozwojowi młodej kadry oraz uczestników studiów doktoranckich (dwukrotnie)

### **Nagrody**

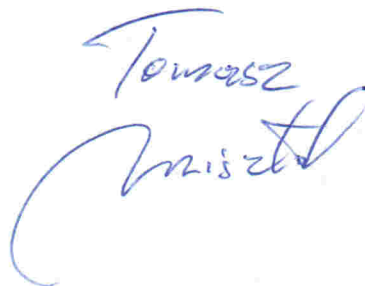
Stypendium Fundacji Batorego na udział w Pierwszym Kongresie Federacji Europejskich Towarzystw Fizjologicznych (Maastricht, Holandia, 1995)

### **Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa**

- Dr J. Drobniak jest autorem 41 komunikatów konferencyjnych, z czego 11 komunikatów przedstawiał w formie prezentacji ustnej (2 na konferencjach międzynarodowych).
- Pełnił funkcję przewodniczącego sesji Plenarnej podczas XXII Meeting of Federation of European Connective Tissue Societies w Davos (Szwajcaria, 2010).
- Członek komitetów organizacyjnych 3 konferencji naukowych, w tym 2 międzynarodowych, odbywających się w Polsce.
- Szeroka współpraca międzyzakładowa w obrębie UM w Łodzi, ponadto z Politechniką Łódzką, Uniwersytetem Łódzkim i innymi jednostkami badawczymi;
- Współpraca międzynarodowa z Department of Dermatology and Pediatrics New Jersey Medical School, USA oraz Institute of Physiological Chemistry and Pathobiochemistry, University of Munster, Niemcy.
- Członek Polskiego Towarzystwa Biochemicznego – przewodniczący sekcji biochemii tkanki łącznej; Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego i Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego
- Reprezentant Polski w Federation of European Connective Tissue Societas.
- Zajęcia dydaktyczne: prowadzenie ćwiczeń ze studentami, wykłady, opracowanie i organizowanie zajęć dydaktycznych oraz egzaminów dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych; od 2012 roku starszy wykładowca UM w Łodzi.
- Opiekun 7 prac magisterskich, promotor 1 pracy magisterskiej i 1 jednej licencjackiej.
- 4 staże w ośrodkach zagranicznych od 1 do 20 miesięcy (Niemcy, Japonia i Francja).
- 4 odbyte kursy lub szkolenia specjalistyczne w ośrodkach krajowych.
- Ekspertyza dla Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej (1999)
- Recenzje prac dla Acta Cardiologica (Belgia), Pharmacological Reports (Polska) i Postępow Biochemii (Polska)
- Kierownik Pracowni Metabolizmu Tkanki Łącznej (od 2010 r.).
- Członek Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu UM w Łodzi (od 2012 r.) – reprezentant pracowników, nie posiadających stopnia doktora habilitowanego.

### **Wnioski końcowe**

Na podstawie dokonanej oceny Rozprawy habilitacyjnej, dorobku naukowo-badawczego i działalności Habilitanta, stwierdzam, że Dr Jacek Henryk Drobnik spełnia wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zawarte w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 65 pozycja 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o nadanie Habilitantowi stopnia doktora habilitowanego.

A handwritten signature in blue ink, reading "Tomasz Misztal". The signature is written in a cursive style with a large, sweeping flourish at the end.