

Prof. dr hab. Jolanta Dorszewska  
Pracownia Neurobiologii Katedry i Kliniki Neurologii  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
Tel. 61 86 91 439  
e-mail: [dorszewskaj@yahoo.com](mailto:dorszewskaj@yahoo.com)

Poznań, 25.06.2018

### ***Ocena dorobku naukowego do postępowania habilitacyjnego***

***Dr Tomasz Boczek***

#### **Ocena dorobku naukowego do postępowania habilitacyjnego**

Na rozprawę habilitacyjną zatytułowaną „*Badania funkcjonalne nad rolą izoform 2 i 3 plazmatycznej Ca<sup>2+</sup>-ATPazy w różnicowaniu komórek PC12*” składa się cykl 5 prac, wraz z dołączonym autoreferatem. Wszystkie załączone artykuły są pracami doświadczalnymi, które ukazały się w latach 2012-2017. Na podkreślenie zasługuje fakt, że we wszystkich pracach badawczych stanowiących osiągnięcie naukowe, dr Boczek jest pierwszym i jednocześnie korespondencyjnym autorem, a Jego udział w ich przygotowaniu wynosi nawet do 85%. Prace zostały opublikowane w czasopismach z wysokim *impact factor*, *Biochimica et Biophysica Acta* (*impact factor 5,018*), *Cell Calcium* (*impact factor 4,327*), *PLoS One* (*impact factor 3,234*) oraz w *Molecular and Cellular Biochemistry* (*impact factor 2,613*), *BioMed Research International* (*impact factor 1,579*).

Artykuły włączone do rozprawy habilitacyjnej (o łącznym *impact factor* 16,771) zostały opublikowane w renomowanych zagranicznych czasopismach naukowych i są umiarkowanie cytowane (*Web of Science Core Collection*; od 1 do 16 cytowań). Cykl prac Autora autoreferatu obejmuje zasadniczo zagadnienia dotyczące analizy wybranych białek linii komórek PC12, w tym plazmatycznej ATPazy wapniowej (PMCA), a szczególnie jej dwóch izoform PMCA2 i 3, które ze względu na swoją unikalną lokalizację pełnią bardziej wyspecjalizowane funkcje.

Spośród prac doświadczalnych obejmujących badania nad rolą izoformy PMCA2, w której zmiana genetyczna (mutacja G283S) wiązała się pojawieniem się m.in. zaburzeń ruchowych u zwierząt eksperymentalnych, a zmiany funkcjonalne prowadziły do ujawnienia się autyzmu u ludzi oraz PMCA3, gdzie mutacja punktowa była związana z ataksją mózdkowo-rdzeniową, Habilitant w pracy z 2012 roku zamieszczonej w *Cell Calcium* (16 cytowań) zajmował się badaniem wpływu tych białek na procesy zachodzące w komórce. W



pracy tej wykazał, że obniżenie ekspresji obu izoform, PMCA2 i 3 prowadziło do przyspieszenia różnicowania i powstawania dłuższych neurytów w linii komórek PC12. Wykazał również, że niższa ekspresja pierwszej z analizowanych izoform, PMCA2 wiązała się z nasileniem procesu apoptozy natomiast drugiej, PMCA3 z nasileniem mechanizmów ochronnych. Wydaje się, że znalezione zależności mogą w przyszłości pomóc w wyjaśnieniu patomechanizmów niektórych schorzeń z patologii ludzkiej, m.in. związanych z zaburzeniami ruchowymi oraz poprawić stosowaną w nich farmakoterapię przez regulację czynników włączonych w proces apoptozy.

W kolejnej pracy poświęconej analizie własności bioenergetycznych komórki z 2014 roku, opublikowanej w *PLoS One*, Habilitant badał udział PMCA w regulacji wewnątrzkomórkowego pH zarówno w mitochondriach, jak i w cytozolu. Wykazał, że obniżenie ekspresji obu białek, PMCA2 i 3 wpływa na podwyższenie pH w obu badanych strukturach komórkowych. Osiągnięciem Habilitanta było także wykazanie, że PMCA jest głównym dokomórkowym transporterem  $H^+$  podczas indukowanego KCl napływu jonów wapnia, oraz że uczestniczy ona w metabolizmie energetycznym komórki. W badaniach opublikowanych w tym samym roku w *BioMed Research International*, Autor autoreferatu kontynuował badania nad wpływem izoform PMCA2 i 3 na procesy bioenergetyczne. Stwierdził, że komórki z obniżonym PMCA2 wykazywały wyższe zużycie tlenu, niższy poziom NADPH i zwiększoną aktywność transportu elektronów, ETC. Jednocześnie sugerował, że głównym źródłem energii dla izoform PMCA1, 3 i 4 była fosforylacja oksydacyjna, a w komórkach z niezmienną ekspresją PMCA2 w powstawaniu ATP przeważał proces glikolizy. Osiągnięciem Habilitanta było także wskazanie na nową rolę izoform PMCA podczas różnicowania komórek PC12 z obniżoną zawartością PMCA2 lub PMCA3. Rola ta w modelu *in vitro* sprowadzała się to udziału PMCA w regulacji szlaków bioenergetycznych i aktywności mitochondrialnej oraz utrzymania poziomu ATP. To odkrycie może mieć w przyszłości znaczenie dla wydajności procesu neurogenezy, którego efektywność obniża się w starzeniu i chorobach towarzyszących wiekowi podeszłemu, w tym w schorzeniach przebiegających z niedostateczną podażą glukozy.

W kolejnych pracach Habilitant skupił się na poszukiwaniu przyczyn zmian na poziomie komórkowym z udziałem PMCA. W pracy opublikowanej w *Molecular and Cellular Biochemistry*, z 2015 roku przedstawił nowe spojrzenie na udział izoform PMCA w różnicowaniu się komórek nerwowych. Zdaniem Autora w liniach komórek PC12 pozbawionych PMCA2 lub PMCA3 zwiększa się poziom nieufosforylowanej formy markera różnicującego neurony, białka GAP43 bez widocznej jego kolokalizacji. Jednocześnie



wiadomo, że obniżona ekspresja PMCA2 i 3 zwiększa pulę kalcyneuryny, białka uczestniczącego w fosforylacji białka GAP43. Ponadto, wskazuje się na zależność pomiędzy aktywnością kalcyneuryny a długością neurytów. Habilitant w swoich badaniach w komórkach PC12 z obniżoną ekspresją PMCA2 i 3 wykazał, że zależna od jonów wapnia regulacja wzrostu neurytów wymagała większej ekspresji białka GAP43 i kontroli jego fosforylacji przez kalcyneurynę. Zjawisko to, istotne dla kontroli procesów zachodzących w komórce może zostać w przyszłości wykorzystane do badania zmian towarzyszących patologii ludzkiej.

Ostatnia praca doświadczalna, opublikowana w *Biochimica et Biophysica Acta* w 2017 roku dotyczyła badania zależności pomiędzy izoformami PMCA2 i 3 i ich naturalnym aktywatorem, kalmoduliną. Kalmodulina jest kodowana przez trzy geny *Calm1*, *Calm2*, *Calm3* i wpływa na ekspresję genów przez stymulację kalcyneuryny oraz czynnika jądrowego aktywowanych komórek T (NFAT). PMCA może kontrolować aktywność kalcyneuryny przez jej bezpośrednie wiązanie. Zdaniem Habilitanta najprawdopodobniej istnieje wzajemne oddziaływanie pomiędzy PMCA, kalmoduliną i kalcyneuryną/NFAT. Co więcej wykazał on, że spadek poziomu kalcyneuryny w odpowiedzi na obniżenie poziomu PMCA może być związane ze szlakiem kalcyneuryna/NFAT. Jak wiadomo, starzenie się charakteryzuje się postępującą utratą PMCA i jej aktywatora - kalmoduliny, w mało poznanym mechanizmie. Uzyskane dane wnoszą nowe informacje do ośrodkowych zmian towarzyszących procesowi starzenia się.

Podsumowując dorobek naukowy Habilitanta, dr Boczek w swoich pracach zajmował się ważnymi z punktu widzenia patologii ludzkiej problemami zarówno związanymi z różnicowaniem się komórek nerwowych i neurogenezą oraz plastycznością synaptyczną, których wydajność ulega osłabieniu w następstwie fizjologicznego starzenia się i w chorobach wieku podeszłego, jak i procesami prowadzącymi do śmierci komórek nerwowych stanowiących podstawę neurodegeneracji. Uzyskane wyniki badań mogą stanowić inspirację do poszukiwania skuteczniejszej terapii w chorobach wieku starczego, w tym neurozwyrodnieniowych m.in. w chorobie Alzheimera i Parkinsona. Podjęta tematyka jest również bardzo istotna z punktu widzenia patologii ludzkiej w obliczu starzejącego się społeczeństwa.

### **Ocena dorobku naukowego i innych osiągnięć naukowo-dydaktycznych**

Dr Boczek uzyskał tytuł magistra inżyniera na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej na podstawie pracy promocyjnej, której część doświadczalną



opartą na metodzie redukcji entropii powierzchniowej wykonał w Department of Molecular Physiology and Biological Physics University of Virginia School of Medicine, USA pod kierunkiem dr Zygmunta Derewendy. Pobyt w tym ośrodku naukowym był połączony z odbywaniem rocznego stażu w charakterze graduate research assistant. Przygotowana we współpracy z ośrodkiem amerykańskim praca magisterska uzyskała wyróżnienie, i jak podkreśla Habilitant stanowiła początek Jego kariery naukowej. Dr Boczek po studiach pracował kolejno przez siedem lat jako asystent, a następnie jako adiunkt w Zakładzie Neurochemii Molekularnej Katedry Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jednocześnie od 2017 roku został zatrudniony jako academic staff researcher w Department of Ophthalmology Stanford University School of Medicine, USA. W 2011 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie pracy doktorskiej dotyczącej badań prowadzonych na linii komórek PC12 w warunkach zaburzonej homeostazy wapniowej. Badania nad białkami linii komórek PC12 stały się również podstawą przedstawionej mi do oceny rozprawy habilitacyjnej oraz tematyką większości Jego innych opublikowanych prac, na które składa się 11 prac oryginalnych (*impact factor* 27,784), 4 prace pogładowe (*impact factor* 5,545) i 1 monografia o zasięgu międzynarodowym.

Dr Boczek po uzyskaniu stopnia naukowego doktora odbył 3 staże podoktorskie w renomowanych ośrodkach amerykańskich. Kolejno, w latach 2016-2017 w Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, USA, w 2017 roku 3-miesięczny w University of Miami, Miller Scholl of Medicine, Inerdisciplinary Stem Cell Institute, USA, a w latach 2017-2018 w Stanford University Scholl of Medicine, Department of Ophthalmology, USA. W ostatnim z wymienionych ośrodków naukowych odbywa również staż naukowo-badawczy w dziedzinie neurobiologia. Ponadto, w roku 2013 ukończył studia podyplomowe z afiliacją dwóch ośrodków naukowych, Uniwersytetu Łódzkiego i University of Texas at Austin, USA uzyskując uprawnienia specjalisty z zakresu komercjalizacji badań naukowych.

Dr Boczek posiada wyróżniający dorobek naukowy. Jego sumaryczny *impact factor* wynosi **50,1**, a prace stanowiące dorobek naukowy są niewątpliwie znaczące. Na podkreślenie zasługuje ich jednolita tematyka wskazująca na dobrą znajomość badanych zagadnień zarówno pod względem analizowanych procesów biochemicznych, jak i stosowanych technik badawczych. Prace zostały opublikowane w renomowanych anglojęzycznych czasopismach naukowych ze znaczącym udziałem Habilitanta.

Habilitant wypełnia obowiązki pracownika naukowo-dydaktycznego prowadząc zajęcia dla studentów polsko- i anglojęzycznych z różnych Wydziałów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jest wyróżniającym się dydaktykiem, o czym świadczy powierzenie

opieki naukowej nad studentami odbywającymi praktyki w ramach wymiany międzynarodowej, prowadzenie wykładów z przedmiotów obowiązkowych oraz popularyzujących naukę, w tym wśród młodzieży licealnej. O zdolnościach dydaktycznych Habilitanta świadczy również powierzona mu funkcja Pełnomocnika Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ds. studentów anglojęzycznych w latach 2006-2010. W swoim dorobku dydaktycznym posiada także funkcję promotora pomocniczego w rozprawie doktorskiej mgr Magdaleny Lisek pt. *Ocena zaburzeń neuronalnej homeostazy wapniowej i metabolizmu GABA w oparciu o szczurzy model psychoz indukowanych ketaminą*.

Dr Boczek jest aktywnym pracownikiem naukowym, o czym świadczą licznie wygłoszone referaty na zjazdach naukowych, w tym międzynarodowych oraz udział w kursach i szkoleniach w renomowanych ośrodkach naukowych, a także pełnienie funkcji recenzenta grantu naukowego i artykułów w czasopismach naukowych m.in. *Cell Calcium* (*impact factor* 4,327). Jego działalność naukowa zasługuje na wyróżnienie również ze względu na udział w wielu projektach naukowych krajowych i międzynarodowych oraz za wyniki prac wyróżnionych nagrodami krajowymi i zagranicznymi.

Habilitant posiada zdolności organizacyjne. Brał udział w organizacji zjazdów o zasięgu krajowym i międzynarodowym, a od 2015 roku pełni funkcję vice-przewodniczącego Łódzkiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując istotne osiągnięcia oraz aktywność naukową Habilitanta, wnoszę do Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie doktora Tomasza Boczka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

  
Jolanta Dorszewska