



UNIWERSYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Genetyki

prof. dr hab. Maria M. Sasiadek

Wrocław, 25. 11. 2018

Ocena

osiągnięć naukowych, aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i współpracy międzynarodowej pana doktora nauk biologicznych Marcina Marka Ratajewskiego, wykonana na podstawie decyzji Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów i przeprowadzona zgodnie z Art. 16.2 Ustawy z dnia 14 marca 2003, ze zmianami z dnia 18. 03. 2011 oraz z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Dr nauk biologicznych (w zakresie biologii) Marcin Marek Ratajewski studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi (obecnie Ochrony Środowiska) Uniwersytetu Łódzkiego ukończył w 2004r ze stopniem magistra biologii. Na tym samym Wydziale uzyskał w 2009r stopień doktora nauk biologicznych, na podstawie rozprawy pt. „Charakterystyka promotora genu *ABCC6* związanego z chorobą pseudo-xanthoma elasticum”. Promotorem w tym postępowaniu był prof. dr hab. Grzegorz Bartosz. Od 2004 roku dr Ratajewski był asystentem, a obecnie jest adiunktem w Instytucie Biologii Medycznej PAN, w Pracowni Regulacji Transkrypcyjnej. W latach 2004-2008 był równocześnie studentem stacjonarnego Studium Doktoranckiego przy wydziale Biologii i Ochrony Środowiska.

Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawione mi do oceny „osiągnięcie naukowe” pt. „Molekularne mechanizmy regulacji ekspresji genu *ROR γ T*” stanowi monotematyczny cykl publikacji, składający się z 4 oryginalnych artykułów, w których Habilitant podsumował wyniki swoich prac doświadczalnych. **W trzech spośród tych publikacji Habilitant jest pierwszym, a w jednym ostatnim autorem. Sumaryczny IF czasopism w których prace zostały wydrukowane wynosi 17.156 (MNiSZW 135pkt). Swój udział w przygotowaniu publikacji Habilitant określiła na poziomie 80% w dwóch pracach, oraz 65% i 55% w dwóch kolejnych.**

Współautorzy artykułów złożyli oświadczenia, w których potwierdzili dominujący i twórczy wkład dr Ratajewskiego w opracowanie koncepcji, realizację badań i przygotowanie manuskryptów.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

1. Ratajewski et al. „Upstream stimulating factors regulate the expression of ROR_γT in human lymphocytes” J Immunol. 2012; 6, 3034-42, IF 5.520
2. Ratajewski et al. „Expression of human gene coding ROR_γT receptor depends on the Sp2 transcription factor”, J. Leuk. 2016; 5, 1213-1223, IF 4.018
3. Ratajewski et al. “Functional analysis of rs774872314, rs 116171003, rs200231898 and rs 201107751 polymorphisms in the human ROR_γT gene promoter region”, Genes, 217, 8, IF 3.00
4. Sałkowska A., et al, Ratajewski M., „Differentiation stage-specific effect of histone deacetylase inhibitors on the expression of ROR_γT in human lymphocytes”, J Leuc Biol, 2017, 6, 1487-1495, IF 4.018.

W autoreferacie Habilitant omówił podstawy teoretyczne i przedstawił merytoryczne uzasadnienie koncepcji badań oraz omówił przeprowadzone badania.

W krótkim wstępie omówił znaczenie komórek T pomocniczych (Th) w procesach odpowiedzi immunologicznej w reakcji obronnej organizmu przeciwko wewnętrznym (Th1) i zewnętrznym (Th2) patogenom.

Habilitant wskazał na podwójną rolę limfocytów Th17, które z jednej strony odgrywają kluczową rolę w reakcji gospodarza przeciwko np. *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*, ale z drugiej biorą udział w patogennych procesach w chorobach autoimmunologicznych (jak np. reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane).

Białko ROR_γT, które jest głównym przedmiotem badań Habilitanta jest kodowane przez gen RORC. Aktywność tego genu jest regulowana przez dwa alternatywne promotory. Aktywacja każdego z tych promotorów prowadzi do powstania odmiennych transkryptów (oba są czynnikami transkrypcyjnymi), a tym samym dwóch izoform: ROR_γT i ROR_γ. Izoformy te różnią się długością, dystrybucją tkankową oraz funkcją.

Białko ROR_γT jest czynnikiem sygnałowym limfocytów Th17, niezbędnym dla różnicowania naiwnych komórek CD4+ w kierunku Th17 i regulującym ekspresję interleukiny 17A i 17F. Tym samym modulacja aktywności czynnika transkrypcyjnego ROR_γT jest przedmiotem badań, jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu chorób autoimmunologicznych.

Celem badań stanowiących przedmiot osiągnięcia naukowego Habilitanta było (cytuje) „identyfikacja i charakterystyka wybranych mechanizmów regulujących proces ekspresji ludzkiego genu ROR_γT i ich udziału w procesie różnicowania komórek Th17”.

Badania własne Habilitant prowadził na liniach komórkowych. Autor wraz z współpracownikami przeprowadzili cykl badań z wykorzystaniem wektorów reporterowych, zawierających mutanty delecyjne. Sprawdzając ekspresję mRNA w liniach komórkowych o różnym pochodzeniu, Autorzy stwierdzili, że badane izoformy ROR_γT i ROR_γ nie występują równocześnie w komórkach ludzkich. Po zastosowaniu metody genów reporterowych, Autorzy wykazali istnienie sekwencji odpowiadających za tkankowo-swoistą aktywność promotora genu ROR_γT. Z kolei zastosowanie wektorów ekspresyjnych dla czynników transkrypcyjnych doprowadziło do stwierdzenia, że białka USF-1 i USF-2 są potencjalnymi aktywatorami badanego promotora.

Po przeprowadzeniu analizy bioinformatycznej wykazano istnienie czterech miejsc (E-BOX), rozpoznawanych przez czynniki transkrypcyjne z rodziny USF. Kolejne etapy badań oprowadziły do potwierdzenia aktywności funkcji białek USF-1 i USF-2 w regulacji ekspresji ROR γ T. W konkluzji Habilitant stwierdził, że przeprowadzone badania po raz pierwszy wykazały powiązania między czynnikami USF, regulującymi ekspresję licznych genów biorących udział w utrzymaniu homeostazy glukozy i lipidów, a ROR γ T, a tym samym wskazały na potencjalny związek pomiędzy chorobami metabolicznymi a stanem zapalnym, powodowanym przez komórki Th17.

W kolejnym etapie badań dr Ratajewski i współautorzy przeprowadzili cykl badań, który doprowadził do stwierdzenia, że znajdujące się w proksymalnym promotorze genu ROR γ T miejsca GC-BOX1 i CG-BOX2 są niezbędne dla zachowania aktywności jego promotora, a białko Sp2 łącznie z tymi miejscami jest głównym regulatorem ekspresji badanego genu w ludzkich limfocytach.

Kolejno, dr Ratajewski i wsp. skupili się na badaniu polimorfizmów genu ROR γ T, mogących zmieniać jego ekspresję.

Wykazali kluczową rolę sekwencji GC-BOX1 oraz białka Sp1 dla utrzymania aktywności promotora badanego genu. Ponadto Autorzy wykazali, że niektóre polimorfizmy GC-BOX2 mogą prowadzić do obniżenia ekspresji ROR γ T i tym samym zmieniać podatność na choroby autoimmunologiczne.

Następnie Autorzy podjęli badania nad znaczeniem zmian acetylacji histonów w mechanizmie regulacji epigenetycznej regulacji ekspresji ROR γ T. Badania, przeprowadzone na komórkach CD4⁺ różnicujących w kierunku Th17, zróżnicowanych Th17 oraz linii Jurkat pozwoliły na wykazanie, że efekt inhibitorów deacetylazy histonów na ekspresję ROR γ T zależy od stopnia zróżnicowania komórek Th17.

Po analizie publikacji, stanowiących „dzieła habilitacyjne” stwierdzam, że przedstawiony do oceny przez pana dr Marcina Ratajewskiego, jako dzieło habilitacyjne, cykl prac stanowi wynik konsekwentnej pracy badawczej, ukierunkowanej na wyjaśnienie jednoznacznie sformułowanego problemu badawczego i stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy w tym zakresie.

Bez wątpliwa uzyskane wyniki mają duże znaczenie poznawcze, a wiedza ta może być istotnym punktem wyjścia do badań aplikacyjnych nad terapią schorzeń autoimmunologicznych.

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych

Sumaryczny współczynnik wpływu publikacji Habilitanta wynosi 64.871 (w tym przed doktoratem 21.617, a po doktoracie 43.254); sumaryczna liczba cytowań publikacji z jego udziałem wg Web of Science wynosi 257; a Indeks Hirscha równy jest 10.

Dorobek naukowy dr Marcina Ratajewskiego, poza artykułami, które weszły w skład „dzieła” stanowi 5 artykułów, opublikowanych przed doktoratem oraz 14 publikacji, opublikowanych po doktoracie. **Dr Ratajewski jest pierwszym autorem w siedmiu spośród tych publikacji i w dwóch jest autorem ostatnim. Analiza opisu wkładu własnego Habilitanta w powstanie tych publikacji wskazuje na jego znaczący udział w ich powstaniu (od 15 do 95%).**

Jak wynika z analizy dorobku publikacyjnego Habilitanta, Jego zainteresowania naukowe koncentrowały się konsekwentnie wokół zagadnień związanych z regulacją ekspresji różnych genów, mających istotne znaczenie w patogenezie chorób człowieka oraz zaangażowanych w procesy, które mogą być potencjalnymi celami terapeutycznymi.

W tym obszarze znalazły się dwie publikacje dr Ratajewskiego dotyczące badań nad mechanizmami oporności wielolekowej czerniaków, dwie prace dotyczące badań mechanizmów regulacji genu *HIF1A* (poprzez analizę jego ekspresji w różnych liniach komórkowych), badania nad receptorami jądrowymi, będącymi sensorami ksenobiotyków na przykładzie receptora jądrowego PXR, badania nad znaczeniem zmian w regulacji ekspresji genu *ABCC6* w etiologii *Pseudoacantoma elasticum*, a także badania nad promotorami genów kodujących białka mitochondrialne.

Wyniki badań dr Ratajewski prezentował na forum 8 zjazdów i sympozjów naukowych, krajowych i międzynarodowych. Habilitant wygłosił 1 referat na zjeździe Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej.

Podsumowując, stwierdzam, że publikacje w których ważnym współautorem jest dr M. Ratajewski są w większości pracami nowatorskimi i wnoszą istotny wkład poznawczy, a wyniki właściwie wszystkich Jego publikacji mają potencjał zapoczątkowania prac nad wykorzystaniem opisanych przez Habilitanta mechanizmów w badaniach nad nowymi celami terapeutycznymi.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr Ratajewski jest w radykalnej większości omawianych artykułów pierwszym lub ostatnim autorem i Jego wkład w powstanie tych publikacji był w większości prac dominujący, a ponadto uzyskiwał fundusze (granty NCN) na realizację badań własnych.

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Dr Ratajewski, jako pracownik Instytutu Polskiej Akademii nauk, nie ma obowiązku dydaktycznego, wynikającego z umowy o pracę. Jego działalność dydaktyczna wyrażała się opieką naukową nad przebiegiem i realizacją części doświadczalnej pracy magisterskiej oraz doktorskiej. Ponadto dr Ratajewski opiekował się studentami łódzkich uczelni, odbywających specjalistyczne praktyki.

1) Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach:

Projekty międzynarodowe – dwa: projekt w ramach porozumienia PAN i Węgierską Akademią Nauk oraz EEA grant PLO107 (**jako wykonawca**)

Projekty krajowe – siedem (cztery Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa wyższego, w tym jeden jako **kierownik** grantu oraz **trzy granty NCN, we wszystkich był kierownikiem projektu**)

Uczestnictwo w programach europejskich: POIG, Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka, Priorytet I Badania i rozwój nowych technologii „Badanie mechanizmów molekularnych na styku organizm ludzki-patogen” (**jako wykonawca**).

3) Otrzymane nagrody i wyróżnienia;

- a. Stypendium Ministra Edukacji Narodowej i Sportu na lata 2002-2004
- b. cztery stypendia na udział w sympozjach (jedno krajowe i trzy międzynarodowe, lata 2004, 2006 i 2010)

c. Medal Veritas et Libertas, Łódź, 2004

d. Wyróżnienie na sympozjum międzynarodowym

e. dwie nagrody I st za osiągnięcia naukowe PAN.

4) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

Brak

5) kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych, a w przypadku badań stosowanych we współpracy z przedsiębiorcami;

Brak

6) udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism;

Brak

7) Członkostwo w towarzystwach naukowych:

Polskie Towarzystwo Biochemiczne

8) Staże w ośrodkach zagranicznych;

Pięć krótkoterminowych (tydzień do miesiąca) pobytów w Institute of Enzymology Hungarian Academy of Science, Budapeszt (lata: 2005, 2005, 2005, 2006, 2007)

9) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie:

Brak

10) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych (Nazwa zespołu, okres udziału habilitanta, cel lub tytuł działania zespołu, charakter udziału habilitanta (np. przewodniczący, sekretarz, członek, itp.)

Udział w komisjach konkursowych dokonujących wyboru kandydatów na stanowisko stypendysty w Pracowni Regulacji Transkrypcyjnej i Pracowni Immunologii Komórkowej IBM, PAN, Łódź

11) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych oraz recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

Wykonanie 20 recenzji dla czasopism z listy filadelfijskiej.

12) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego:

b) opieka nad przebiegiem i realizacją części doświadczalnej i pracy doktorskiej pani Joanny Drzewińskiej

13) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

opieka nad przebiegiem i realizacją części doświadczalnej i pracy magisterskiej pana Arkadiusza Mazanowskiego.

Podsumowując ten obszar działalności dr Marcina Ratajewskiego stwierdzam, że dorobek dydaktyczny i organizacyjny Habilitanta jest raczej słaby. Wynika to zapewne z dwóch, podstawowych czynników: faktu zatrudnienia w instytucie badawczym, w którym nie jest prowadzona dydaktyka oraz dużego zaangażowania Habilitanta w badania naukowe i w związku z tym znacznie mniejszego zainteresowania Habilitanta działalnością pozanaukową.

Uważam, jednak że dzielenie czasu na prowadzenie nauki i działalność dydaktyczną i organizacyjną bardzo często sprawia, że nie osoba próbująca sprostać wszystkim tym wyzwaniom nie osiąga sukcesu na żadnym z omawianych pól działalności.

Uważam, że osiągnięcia Habilitanta w obszarze dydaktyki i działalności organizacyjnej spełniają minimalne wymogi stawiane kandydatom do uzyskania awansu naukowego na stopień doktora habilitowanego.

Podsumowując ocenę dorobku pana dr M. Ratajewskiego stwierdzam, że jest to dorobek wyróżniający się konsekwencją realizowanych badań, ich poziomem oraz znaczeniem dla rozwoju wiedzy i otwierającym nowe możliwości badań, w tym aplikacyjnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr Ratajewski uzyskiwał finansowanie na prowadzenie swoich badań.

Wniosek końcowy

Na podstawie oceny przesłanej mi dokumentacji szczególnego osiągnięcia naukowego (w znaczeniu artykułu 16.2 ustawy), osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej, stanowiących podstawę postępowania o nadanie dr Marcinowi Ratajewskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego, stwierdzam, że całokształt dorobku upoważnia dr Marcina Ratajewskiego do ubiegania się o status samodzielnego pracownika naukowego.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o nadanie panu dr n. biol. Marcinowi Ratajewskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologii medycznej.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD GENETYKI
Kliniczny
prof. dr hab. Maria M. Sasiadek