

PROF. DR HAB. N.MED. LIDIA RUTKOWSKA - SAK  
KLINIKA I POLIKLINIKA REUMATOLOGII WIEKU ROZWOJOWEGO  
NARODOWEGO INSTYTUTU GERIATRII, REUMATOLOGII I REHABILITACJI  
Ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa  
e-mail: lidia.rutkowska-sak@spartanska.pl  
tel.: 501 047 990

Warszawa, dnia 15 sierpnia 2023r.

## **RECENZJA W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO PANU DR KRZYSZTOFOWI WÓJCIKOWI**

Moim zadaniem, jako recenzenta, jest ocena osiągnięć naukowych dr Krzysztofa Wójcika w zakresie spełnienia kryteriów nadania stopnia doktora habilitowanego, w przebiegu postępowania o nadanie tego stopnia w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z § 219 ust.1 pkt.2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz.U. z 2023r. poz. 742, 1088, 1234 ),

Wniosek został złożony prawidłowo. Zawiera:

- Dane osobowe wnioskodawcy
- Kopię dyplomu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk biologicznych w zakresie biofizyki
- Autoreferat
- Wykaz opublikowanych prac naukowych przed i po uzyskaniu stopnia doktora
- Wykaz osiągnięć naukowych przed i po uzyskaniu stopnia doktora
- Analizę bibliometryczną
- Oświadczenia, zawierające m.in. zgody współautorów publikacji na ich wykorzystanie przez dr Krzysztofa Wójcika w postępowaniu o nadanie mu stopnia naukowego doktora habilitowanego

Zgodnie w ustawowymi uwarunkowaniami kandydat na stopień doktora habilitowanego powinien mieć:

1. osiągnięcie naukowe, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny
2. istotną aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

### **OGÓLNE DANE O WNIOSKODAWCY.**

Krzysztof Wójcik urodził się 17.07.1979r. w Pyrzycach.

W 2003r. otrzymał dyplom magistra biotechnologii , ze specjalizacją biofizyka, na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego ( UJ ).

W 2007r. otrzymał dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego ( CMUJ ).

W 2014r. uzyskał specjalizację z chorób wewnętrznych, a w 2020r. specjalizację z immunologii klinicznej.

W 2015r. uzyskał stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biofizyki, nadany uchwałą Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ na podstawie rozprawy doktorskiej pt.:

„Wpływ związków wykazujących powinowactwo do DNA na oddziaływanie histonów z kwasem deoksyrybonukleinowym oraz strukturę chromatyny i jądra żywych komórek ludzkich”.

Na początku pracy zawodowej, po odbyciu stażu podyplomowego w szpitalu MSWiA w Krakowie ( 2007-2008 ), pracował jako asystent w Wydziałowej Pracowni Biofizyki Komórki na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ ( 2007-2012 ) oraz lekarz rezydent w Klinice Alergii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie ( 2009-2014 ), a następnie jako asystent, starszy asystent i adiunkt w Klinice Alergii i Immunologii /Zakład Alergii, Autoimmunizacji i Nadkrzepliwości, II Katedry Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika CMUJ ( przejściowo Szpitala Uniwersyteckiego ).

#### *PODSTAWA UBIEGANIA SIĘ O NADANIE STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO.*

Podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego przez dr Krzysztofa Wójcika jest cykl powiązanych tematycznie prac, przedstawionych w formie trzech publikacji, zatytułowany:

„Charakterystyka kliniczna chorych z układowymi zapaleniami naczyń związanymi z ANCA oraz opracowanie metod identyfikacji przypadków o najcięższym przebiegu choroby na podstawie danych w ogólnopolskim rejestrze POLVAS”

Publikacje noszące tytuły:

„Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides retrospective analysis of POLVAS registry”

„Subphenotypes of ANCA-associated vasculitis identified by latent class analysis”

„Association of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) specificity with the demographic and clinical characteristics of patients with ANCA-associated vasculitides”

zostały opublikowane odpowiednio w Clinical Rheumatology w 2019r. ( IF: 2.394 ), Clinical and Experimental Rheumatology w 2021r. ( IF: 4.862 ) oraz w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej w 2022r. ( IF: 5.218 ). Łączny IF – 12, 474.

Wszystkie były wynikiem zespołowych, wielośrodkowych badań, zgromadzonych w rejestrze POLVAS, w którym głównym badaczem ( koordynacja zbierania danych w rejestrze, opracowanie koncepcji analiz, przygotowanie danych do analiz, wykonanie obliczeń i analiz statystycznych ) oraz pierwszym autorem tekstu był dr Krzysztof Wójcik. POLVAS to Konsorcjum Naukowe Polskiego Rejestru Zapaleń Naczyń, w którym CMUJ jest liderem i kieruje nim prof. Jacek Musiał z II Katedry Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika Wydziału Lekarskiego CMUJ. POLVAS gromadzi retrospektywne i prospektywne dane chorych z układowymi zapaleniami naczyń. W rejestrze POLVAS są w tej chwili dane około 1400 chorych. Dr Krzysztof Wójcik opracował dane części chorych z tego rejestru. To pacjenci z układowymi zapaleniami naczyń związanymi z obecnością autooprzeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów – AAV [ ( AAV = ANCA Associated Vasculitis ), ( ANCA = Association of antineutrophil cytoplasmic antibody ) ]. Do grupy AAV zaliczane są obecnie trzy rodzaje zapaleń naczyń: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – GPA

( GPA = granulomatosis with polyangiitis ), mikroskopowe zapalenie naczyń – MPA ( MPA = microscopic polyangiitis ) i eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – EGPA ( EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ).

Choroby te należą do grupy chorób rzadkich.

W badaniach opisanych w publikacjach przedstawiono analizę kliniczną obejmującą manifestację, przebieg i rodzaj czynników ryzyka zgonu u chorych z AAV.

Analizowano dane 625 chorych z 14 ośrodków klinicznych w Polsce. Chorzy z GPA stanowili grupę 66,7% badanych, z MPA – 17%, a z EGPA – 16,3%. Wykazano, że przebieg kliniczny u chorych z GPA ma cięższy przebieg u mężczyzn, a stała terapia nerkozastępcza, zajęcie układu oddechowego i wiek rozpoznania choroby > 65 lat są istotnymi czynnikami ryzyka zgonu. Wśród chorych z MPA czynnikami ryzyka zgonu była stała terapia nerkozastępcza, wiek rozpoznania > 65 lat i zajęcie skóry. Wśród chorych z EGPA przebieg choroby był łagodniejszy i nie obserwowano zgonów.

Przeprowadzone badania umożliwiły metodą ukrytych klas identyfikację subfenotypów AAV i ich charakterystykę kliniczną oraz analizę ryzyka zgonu i schyłkowej niewydolności nerek w ramach poszczególnych podklas AAV ( 1.

podklasa - z zajęciem górnych dróg oddechowych i zwykle z obecnością autoprzeciwciał przeciw granulocytarnej proteinazie 3; 2. podklasa - z zajęciem nerek i też z obecnością tych autoprzeciwciał; 3. podklasa - z zajęciem nerek i obecnością autoprzeciwciał przeciw granulocytarnej mieloperoksydazie oraz ew. 4. podklasa - z zajęciem wielonarządowym u młodych chorych z GPA, z wysokim wskaźnikiem nawrotów choroby i zgonu ).

Wykazano także jednoznacznie, że oznaczanie ANCA jest niezbędne w diagnostyce AAV ponieważ istnieje zależność między ich brakiem lub obecnością a charakterystyką demograficzną i zwłaszcza manifestacją kliniczną, co jest istotne w postępowaniu terapeutycznym.

Zrealizowane osiągnięcia naukowe, stanowią znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny. Opisany cykl prac posiada łącznie IF- 12,474, 310 pkt. MNISW [ 2. z nich mieszczą się w kwartylu Q2 ( w tym 1. w górnym 40. percentylu ), 1. w kwartylu Q3 ]. Zostały opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora.

### **POZOSTAŁE WAŻNE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE**

Pozostała tematyka badań dr Krzysztofa Wójcika obejmowała 3 główne kierunki:

1. Nanokomunikacja i jej zastosowanie do celów medycznych.

Badania nad nanokomunikacją obejmowały doświadczalne pomiary wykorzystania zjawiska FRET ( Förster Resonance Energy Transfer ) do przesyłania informacji na poziomie pojedynczych cząsteczek i pomiar możliwości kierowania przepływu sygnału w różnych kierunkach ( routing ). Badania dotyczyły także wykorzystania zjawiska BRET ( Bioluminescence Resonance Energy Transfer ) do przesyłania sygnału oraz zamianę sygnału fluorescencyjnego na impulsy elektryczne przy pomocy cząsteczek rodopsyn jako akceptorów otwierających kanał jonowy pod wpływem wzbudzenia sygnałem FRET. Badano także zagadnienie nanokomunikacji z użyciem fal elektromagnetycznych i potencjalne możliwości zastosowania takich urządzeń do diagnostyki medycznej w infekcjach i zdarzeniach sercowo-naczyniowych. Wyniki tych badań przedstawiono w 5. publikacjach w czasopiśmie:

IEEE Transactions on Nanotechnology, IEEE Transactions on Nanobioscience, IEEE Communications Magazine, Nano Communication Networks, IEEE Access 2020.

2. Pomiar oksydacji białek w surowicy u chorych z zaburzeniami alergicznymi i autoimmunologicznymi.

Narażenie na zanieczyszczenie powietrza stanowi częstą przyczynę reakcji zapalnej i odpowiedzi układu odpornościowego w postaci chorób alergicznych i autoimmunologicznych. W jednym z badań oceniano to narażenie za pomocą wydychanego CO oraz 4 markerów stresu oksydacyjnego w ślinie. Badania wykonywano w czerwcu i w listopadzie. 2 markery i stężenie CO korelowany ze sobą i były zwiększone w bardziej zanieczyszczonym powietrzu w listopadzie. W innym badaniu oceniano stres oksydacyjny w pacjentów z astmą i w zdrowej grupie kontrolnej. Badano dynamikę wytwarzania oksydowanych białek testem z kwasem kumarynborowym w krwi obwodowej i stwierdzono jej zwiększenie u pacjentów z astmą. Wykazano korelacje tej zwiększonej dynamiki z podwyższonymi wskaźnikami procesu zapalnego w krwi obwodowej. Wyniki badań przedstawiono w 2. publikacjach w czasopismach: Journal of Physiology and Pharmacology, Biomedicines.

3. Wpływ związków niekwalencyjnie wiążących się z DNA na strukturę chromatyny. Badano strukturę i rozkład chromatyny w jądrach żywych komórek oraz oddziaływanie białek histonowych z kwasami nukleinowymi. W badaniu wykorzystano komórki HeLa z histonami H1, H2B, H3, H4 wyznakowanymi białkiem zielonej fluorescencji. Badano 2. grupy związków chemicznych różniących się mechanizmem wiązania z DNA: grupa a – wiązanie równoległe do zasad w DNA m.in. daunomycyna ( przeciwnowotworowy antybiotyk antracyklinowy ) i grupa b - wiązanie w małym rowku podwójnej helisy DNA - 2 toksyczne barwniki. Metodą techniki immunofluorescencyjnej i cytometrii przepływowej wykazano, że związki z grupy antracykliny powodują duże zmiany struktur, rozkładu chromatyny w jądrze i jej agregację oraz zależne od stężenia zahamowanie procesów replikacji i transkrypcji w komórkach; może to być odpowiedzialne za cytotoksyczne działanie daunomycyny. W drugiej grupie dopiero duże stężenie barwników powodowało wyłącznie zahamowanie procesów replikacji i transkrypcji w komórkach. Wyniki badań przedstawiono w 2. publikacjach w czasopismach: Cancer Biology & Therapy, Cytometry Part A.

Siedem z przedstawionych dziewięciu prac, innych niż ujęte w podstawie ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego, zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora.

Ale to nie cały dorobek bibliograficzny Kandydata .Publikacje naukowe doktora Krzysztofa Wójcika w okresie 20-letniej pracy zawodowej na UJ, w tym 16-letniej jako lekarza, świadczą o szerokim aspekcie zainteresowań Kandydata. Ogółem opublikował 9 prac przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora i 21 po uzyskaniu tego stopnia. Praca naukowa Kandydata, poza głównym nurtem badań i obecnie omawianym osiągnięciem naukowym, zamyka się opublikowaniem 23 prac oryginalnych, 2 opisów przypadków, 5 pozostałych prac oraz 8 wystąpień i 15 doniesień zjazdowych w kraju i zagranicą.

W okresie przed nadaniem stopnia doktora dr Krzysztof Wójcik opublikował 5 prac oryginalnych ( łączny IF – 18,48, Q1 – 1 ), w 2. był głównym autorem oraz 2 opisy przypadków ( jeden z nich IF – 0,153 ).

W ciągu 8 lat po uzyskaniu stopnia doktora opublikował 18 prac oryginalnych ( łączny IF – 87,396, Q1 – 6 ), w 5. był głównym lub równorzędnym autorem.

Dało to ogółem 106,029 pkt. IF Liczba publikacji w czasopismach należących do Q1 ogółem – 7, IH – 10. Liczba cytowań bez autocytowań ( wszystkie publikacje ) – 263, a z autocytowaniami – 295. Wszystkie publikacje mają razem 118, 505 pkt. IF.

*INNA ISTOTNA WIELOOŚRODKOWA, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNA, AKTYWNOŚĆ NAUKOWA, STAŻE NAUKOWE, DOSWIADCZENIE W KIEROWANIU ZESPOLAMI BADAWCZYMI*

W dorobku naukowym dr Krzysztofa Wójcika należy podkreślić skupienie się głównie na pracy nad zapaleniem naczyń. Rzadkie występowanie tych chorób wymaga danych z bardzo wielu ośrodków. Dr Krzysztof. Wójcik pracuje naukowo w Klinice kierującej rejestrem POLVAS i ma znaczącą rolę w tworzeniu tego rejestru.

a) Klinika ta jest członkiem Europejskiej Sieci Referencyjnej RITA ( sieć wielu międzynarodowych ośrodków prowadzących takie rejestry ), a dr Krzysztof Wójcik – jednym z jej przedstawicieli

b) Dr Krzysztof Wójcik z innymi przedstawicielami z Kliniki został zaproszony z ramienia RITA do współpracy w eksperckiej grupie Europejskiego Towarzystwa Zapalenia Naczyń nad projektem FAIRVASC. Projekt skupia czołowych naukowców, klinicystów i organizacje pacjentów, a dzięki wykorzystaniu nowoczesnych technologii semantycznych pozwoli na scalenie rejestrów zapaleń naczyń w całej Europie. Duży zbiór danych pozwoli na dokładną analizę tych chorób i wyodrębnienie markerów genetycznych, fizycznych itp., które pomogą w personalizacji leczenia tych bardzo groźnych dla zdrowia i życia chorób

c) Kandydat odbył 4.-miesięczny staż naukowy w ramach Programu Sokrates – Erasmus w Uniwersytecie w Amsterdamie ( Swammererdam Institute for Life Sciences )

d) W latach 2020 – 2022 brał udział w pracach EUVAS Vasculitis Registry Working Group nad zdefiniowaniem modelowego zakresu danych gromadzonych w europejskich rejestrach

e) Kandydat uczestniczy także w pracach nieformalnej międzynarodowej interdyscyplinarnej grupy badawczej ( Polska, Niemcy, Portugalia, 2 ośrodki - Hiszpania ) pod kierunkiem dr Pawła Kułakowskiego z Katedry Telekomunikacji Akademii Górniczo-Hutniczej, nad nanokomunikacją w diagnostyce i leczeniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dotychczas opracowano system globalnej architektury sieciowej nanowęzłów z biosensorykami do diagnostyki zaburzeń przepływu krwi w tętnicach i aktywacji bioaktywatorów do leczenia tych zdarzeń. Opracowanie wyników pracy przyjęto do publikacji.

f) Był członkiem komitetu naukowego konferencji w Krakowie w 2009r. oraz w Dublinie w 2022r.

g) Uczestniczył bądź uczestniczy ponadto w 5-ciu projektach badawczych, w tym w 4 jako wykonawca, a w 1 jako kierownik projektu. Cztery projekty finansowane są przez Narodowe Centrum Nauki, 1 jest Polsko-Szwajcarskim projektem badawczym

h) Był recenzentem 2 publikacji w zagranicznych czasopismach naukowych: Life i Advances in Therapy

Doktor Krzysztof Wójcik jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich i European Vasculitis Society.

Przedstawione dane bibliograficzne i współpraca naukowa świadczą o tym, że po uzyskaniu stopnia naukowego doktora Krzysztof Wójcik w znaczącym zakresie powiększył swój dorobek naukowy i publikacyjny. Kandydat posiada doświadczenie w prowadzeniu prac badawczych wspólnie z zespołami badawczymi polskich i zagranicznych instytucji naukowych.

#### *OSIĄGNIĘCIA W OPIECE NAUKOWEJ*

Doktor Krzysztof Wójcik w latach 2016 – 2019 był opiekunem i koordynatorem Studenckiego Koła Naukowego przy Oddziale Alergii i Immunologii II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ.

#### *OSIĄGNIĘCIA W DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ*

Kandydat organizuje kursy i prowadzi seminaria na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ dla studentów kierunku Biofizyka, Biotechnologia oraz Chemia Biologiczna. Prowadzi również wykłady na Wydziale Lekarskim CMUJ dla studentów kierunku lekarskiego i pielęgniarstwa oraz studentów medycyny Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CMUJ z propedeutyki interny, alergologii i immunologii oraz angiologii.

#### *OSIĄGNIĘCIA ORGANIZACYJNE*

Dr Krzysztof Wójcik zajmował się koordynacją działań mających na celu powstanie i działalność konsorcjum POLVAS (przygotowanie i uzgodnienie zapisów umowy konsorcjum oraz wniosku o uzyskanie zgody Głównego Inspektora Danych Osobowych na prowadzenie rejestru POLVAS), a także obecnie organizuje cykliczne spotkania konsorcjum.

#### **PODSUMOWANIE**

**Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i załącznikami stwierdzam, że całokształt dorobku naukowo – badawczego, bibliograficznego i dydaktycznego, a także osiągnięć w zakresie kształcenia kadry naukowej oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr Krzysztofa Wójcika spełnia wszystkie warunki w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Z tego powodu w pełni popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne doktorowi Krzysztofowi Wójcikowi.**

