



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii

dr hab. Marcin Ruciński, prof. UM

Collegium Anatomicum, ul. H. Świącickiego 6, 60-781 Poznań

tel.: +48 690 938 038, e-mail: marcinruc@ump.edu.pl

Poznań 20.10.2018

Ocena aktywności naukowej, dydaktycznej oraz jednotematycznego cyklu publikacji pod zbiorczym tytułem: „Związane z otyłością zmiany w ekspresji genów w tkankach tłuszczowych człowieka jako potencjalny cel dla nowych koncepcji terapeutycznych” stanowiących podstawę osiągnięć naukowych Pani dr Aliny Ewy Kuryłowicz, asystenta Zespołu Kliniczno-Badawczego Epigenetyki Człowieka, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Ocena została przygotowana na podstawie decyzji Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, przekazanej pismem Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Dostarczone materiały spełniają wymogi formalne Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi modyfikacjami (Dz. U. z 22 grudnia 2014, poz. 1852) i pozwalają na przeprowadzenie oceny: 1. głównego osiągnięcia naukowego, 2. pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz 3. dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego Pani dr Aliny Ewy Kuryłowicz.

Przebieg kariery naukowej

Pani dr Alina Ewa Kuryłowicz w 2002 roku ukończyła z wyróżnieniem studia na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie. Następnie kontynuowała naukę jako uczestnik studium doktoranckiego w Zakładzie Badawczo-Lecznicznym Endokrynologii IMDiK PAN uzyskując w 2006 roku stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska zatytułowana „Związek polimorfizmów genów układu witaminy D z podatnością na rozwój choroby Gravesa-Basedowa” została wykonana pod naukową opieką prof. dr hab. Tomasza Bednarczuka. W roku 2007 ukończyła studia podyplomowe „Poradnictwo Żywnościowe i Dietetyczne” na wydziale Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie. W międzyczasie zdobyła niezbędną wiedzę oraz umiejętności kliniczne, umożliwiające otrzymanie

dyplomów specjalistycznych w dziedzinie chorób wewnętrznych, endokrynologii oraz diabetologii. Kariera naukowa Habilitantki związana jest z działalnością w ramach Zakładu Badawczo-Leczniczego Endokrynologii IMDiK PAN, w którym to od 2006 roku jest zatrudniona. Od 2010 roku pracuje także na stanowisku starszego asystenta w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na główne osiągnięcie naukowe zatytułowane „Związane z otyłością zmiany w ekspresji genów w tkankach tłuszczowych człowieka jako potencjalny cel dla nowych koncepcji terapeutycznych” składa się obszerny cykl pięciu oryginalnych oraz trzech poglądowych prac opublikowanych w latach 2015-2018 w czasopismach z listy JCR o łącznej wartości wskaźnika IF wynoszącego 18,011 (23,898 z pracami poglądowymi) co stanowi równowartość 155 punktów MNiSW (215 z pracami poglądowymi). Rola habilitantki w powstaniu prac stanowiących cykl jest znacząca. W pięciu pracach pełni ona rolę pierwszego oraz korespondencyjnego autora, w dwóch pracach figuruje jako równorzędny pierwszy autor, pełniący rolę autora korespondencyjnego. W jednej przeglądowej publikacji z 2018 roku, jej nazwisko jest umieszczone na ostatnim miejscu. Zadeklarowany udział procentowy w powstanie powyższych prac oryginalnych mieści się w zakresie 40-60% oraz 100-20% w przypadku prac poglądowych. Należy podkreślić, iż w dwóch wysoko punktowanych pracach poglądowych habilitantka jest jedynym autorem. Podejmowanie zagadnienia wchodzące w zakres cyklu prac są logiczną konsekwencją dotychczasowego rozwoju naukowego Habilitantki i dotyczą wyznaczenia potencjalnych nowych koncepcji terapeutycznych leczenia otyłości poprzez oszacowanie ekspresji wybranych genów/białek w tkankach tłuszczowych oraz określenia czy modyfikacje epigenetyczne (metylacja DNA i interferencja mikroRNA) mogą odgrywać istotną rolę w procesie przyrostu masy tłuszczowej. Istotną wartością przedstawionych badań stanowi fakt, iż zostały one wykonane na eksplantach trzewnych oraz podskórnych tkankach tłuszczowych pobranych od pacjentów otyłych podczas operacji bariatrycznych jak również od pacjentów z prawidłową masą ciała, które stanowiły grupę odniesienia. Do analiz pobrano także surowicę krwi, celem wykazania czy obserwowane zmiany ekspresji w tkance tłuszczowej mają charakter lokalny czy też produkty ekspresji genów tkanki tłuszczowej korelują z poziomem w surowicy, przez co mogą być stanowić podstawę testów diagnostycznych w zaburzeniach metabolicznych będących rezultatem rozwoju otyłości. Wiadomym jest, iż otyłość jest określana jako stan zapalny, którego wykładniki korelują z rozwojem powikłań związanych z otyłością takie jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, dyslipidemia. Jednoznaczne określenie nadrzędnej roli tkanki tłuszczowej podskórnej

lub trzewnej w modulacji wyżej wspomnianych zmian patologicznych jest nadal sprawą dyskusyjną. W tym kontekście badania Habilitantki wydają się niezwykle ważne i istotne a tematyka badawcza jaką zajmuje się Habilitantka wpisuje się w zakres aktualnie podejmowanych zagadnień badawczych.

W pierwszej pracy (Jonas MI, Kuryłowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Wierzbicki Z, Chmura A, Pruszczyk P, Puzianowska-Kuznicka M. 2015 Interleukins 6 and 15 levels are higher in subcutaneous adipose tissue, but obesity is associated with their increased content in visceral fat depots. *Int J Mol Sci* 16: 25817-25830. IF: 3,257; KBN/MNiSW: 30, liczba cytowań (WoS) = 11) podjęto się próby wykazania poziomu ekspresji czterech interleukin: IL-1 β , IL-6, IL-8 i IL-15 w trzewnej (VAT) oraz podskórnej (SAT) tkance tłuszczowej pobranej od osób otyłych jak również z prawidłową masą ciała. Analizy stężeń zostały dokonane na poziomie białka oraz RNA. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na SAT jako podstawowe miejsce syntezy badanych cytokin, z drugiej strony zaobserwowano, że stężenia IL-6 oraz IL-15 były znacznie wyższe w trzewnej tkance tłuszczowej osób otyłych w porównaniu do VAT osób o prawidłowej masie ciała. Zależności takiej nie zaobserwowano w odniesieniu do SAT, co jest zgodne obserwacjami łączącymi otyłość centralną z większym nasileniem stanu zapalnego. W drugiej pracy Habilitantka podjęła się analizy ekspresji dwóch adipokin o przeciwstawnych właściwościach jakimi są stosunkowo dobrze już poznane adiponektyna oraz rezystyna (Jonas MI, Kuryłowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Domienik-Karłowicz J, Puzianowska-Kuznicka M. 2017 Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. *Diabetol Metab Syndr* 9: 95. IF: 2,347; KBN/MNiSW: 20, liczba cytowań (WoS) = 11). Adiponektyna stanowi białko występujące w bardzo wysokich stężeniach w surowicy krwi i wykazuje ona szereg pożądanych efektów. Udowodniono jej działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe oraz ujemnie koreluje z mierzalnymi wykładnikami powikłań metabolicznych. Natomiast podwyższone stężenie rezystyny koreluje z ryzykiem rozwoju insulinooporności T2DM, miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. W omawianej pracy zastosowano identyczny model badawczy bazujący na eksplantach tkanek tłuszczowych podskórnych oraz trzewnych pobranych od osób otyłych oraz z prawidłową masą ciała. Dodatkowo przeprowadzono ocenę stężenia krążących adipokin. Uzyskane wyniki zostały poddane prawidłowym analizom statystycznym wraz z określeniem korelacji mierzonych stężeń adipokin w surowicy względem tych określonych w tkance. Dokonano przeprowadzono analizę korelacji z zebranymi danymi kliniczno-laboratoryjnymi oraz wyliczono wskaźnik adiponektyna-rezystyna. Uzyskane wyniki zostały prawidłowo zinterpretowane oraz odniesione do wcześniej opublikowanych badań.

Innym poruszonym aspektem badawczym były badania mające na celu analizę ekspresji kluczowych genów uczestniczących w regulacji termogenezy oraz lipolizy (Kuryłowicz A, Jonas M, Lisik W, Jonas M, Wicik ZA, Wierzbicki Z, Chmura A, Puzianowska-Kuznicka M. 2015 Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. *J Transl Med* 13: 31. IF: 3,694; KBN/MNiSW: 35, liczba cytowań (WoS) = 14) W publikacji tej została określona ekspresja genów kodujących receptory β -adrenergiczne, zaangażowanych w metabolizm oraz odpowiedź na hormony tarczycy, oraz genów kodujących białka rozprzegające termogenezę. Przeprowadzono także analizę metylacji promotorów badanych genów. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że tkanka tłuszczowa osób otyłych jest mniej podatna zarówno na bodźce hormonalne, jak i adrenergiczne, a zatem mniej aktywna termogenetycznie niż u osób o prawidłowej masie ciała, zmiany poziomów ekspresji badanych genów nie są zależne od metylacji promotorów badanych genów.

W kolejnych badaniach nad potencjalnymi celami terapeutycznymi w leczeniu otyłości habilitantka zajęła się niezwykle interesującymi białkami jakimi są sirtuliny (Kuryłowicz A, Owczarz M, Polosak J, Jonas MI, Lisik W, Jonas M, Chmura A, Puzianowska-Kuznicka M. 2016 SIRT1 and SIRT7 expression in adipose tissues of obese and normal-weight individuals is regulated by microRNAs but not by methylation status. *Int J Obes (Lond)* 40: 1635-1642. IF: 5,487; KBN/MNiSW: 40, liczba cytowań (WoS) = 11). Białka te są NAD-zależnymi deacetylazami histonowymi III klasy. Pełnią one rolę czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za szereg funkcji, w tym regulację metabolizmu, odpowiedź na stres, neuroprotekcję oraz biorą udział w procesach starzenia. W omawianej publikacji habilitantka określiła, że ekspresja SIRT1 jest niższa u osób otyłych, natomiast ekspresja SIRT7 jest wyższa. Ekspresja pozostałych badanych sirtulin nie ulega zmianą istotnym statystycznie. Porównując ekspresję genów SIRT1 i SIRT7 w tkankach tłuszczowych o różnej lokalizacji, tylko poziom ekspresji SIRT7 był znamienne wyższy w VAT, w odniesieniu do SAT osób otyłych. Analogicznie jak w pracy nr. 3 przeprowadzono analizę regionów promotorowych genów ulegających różnicującej ekspresji – SIRT1 oraz SIRT7. Ponownie nie zaobserwowano wpływu zmian profilu metylacji regionów promotorowych badanych genów. Jednakże w tej publikacji habilitantka podjęła próbę poszukiwania innych mechanizmów epigenetycznych zmian ekspresji badanych genów za pośrednictwem wybranych miRNA. Analiza bioinformatyczna pozwoliła na wybranie miRNA potencjalnie intereferujących z regionami regulatorowymi mRNA dla SIRT1, SIRT7. Następnie po określeniu poziomu ekspresji wybranych miRNA, habilitantka przeprowadziła korelację ekspresji mRNA – miRNA. W analizie tej negatywna korelacja może świadczyć o istotnej roli miRNA w regulacji ekspresji badanych genów w tkankach tłuszczowych.

Tematyka badania profilu miRNA oraz jego wpływ na regulację procesów zachodzących w badanych tkankach tłuszczowych została podjęta w kolejnej publikacji cyklu (Kuryłowicz A, Wicik Z, Owczarz M, Jonas MI, Kotlarek M, Świerniak M, Lisik W, Jonas M, Noszczyk B, Puzianowska-Kuźnicka M. 2017 NGS reveals molecular pathways affected by obesity and weight loss-related changes in miRNA levels in adipose tissue. *Int J Mol Sci* 19. IF: 3,226; KBN/MNiSW: 30, liczba cytowań (WoS) = 0). W publikacji tej wykorzystano nowoczesne narzędzia sekwencjonowania całego miRNomu. Wyniki te zostały poddane zaawansowanej analizie bioinformatycznej w celu identyfikacji genów docelowych, regulowanych przez różnicujące miRNA, jak również grup ontologicznych dla genów docelowych. Ekspresja wybranych miRNA została także zwalidowana za pomocą metody ilościowego PCR. Profil ekspresji badanych genów z wykorzystaniem NGS jak i QPCR był zbieżny co świadczy o technicznie prawidłowo wykonanym eksperymencie. Publikacja ta nie posiada jeszcze cytowań jednakże jestem pewien, że mnogość uzyskanych tu wyników, w krótkim czasie przełoży się na znaczne zainteresowanie innych badaczy i będzie miało odzwierciedlenie w postaci znacznej liczby cytowań. Mam także nadzieję, że w niedalekiej przyszłości habilitantka zaplanuje analizę całego transkryptomu na poziomie mRNA i dokona analizy porównawczej miRNomu – transkryptomu, co wydaje się niezwykle cennym uzupełnieniem unikalnych oraz oryginalnych wyników dotychczas uzyskanych badań.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiony do oceny cykl prac stanowi zwarty, obszerny oraz jednotematyczny zbiór wysoko punktowanych publikacji, o istotnym znaczeniu dla rozwoju zarówno nauk podstawowych jak i aplikacyjnych. Dodatkowo chciałbym pokreślić, iż habilitantka jest światowej klasy ekspertem w przedstawionym zagadnieniu badawczym, świadczą o tym także trzy publikacje przeglądowe opublikowane przez habilitantkę w wysoko punktowanych czasopismach jak również stosunkowo wysoka liczba cytowań opublikowanych prac wchodzących w zakres ocenianego cyklu.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Na sumaryczny dorobek naukowy dr Aliny Ewy Kuryłowicz składa się 28 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach listy filadelfijskiej. Większość prac została opublikowana we wiodących czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Łączna wartość wskaźnika impact factor prac przedstawionych w dokumentacji habilitantki wynosi 72,176 oraz 666 punktów MNiSW. Uwzględniając prace poglądowe oraz opisy przypadków klinicznych, Habilitantka jest współautorem łącznie 47. prac naukowych o sumarycznej wartości wskaźnika IF=80,087 oraz 822 punktów MNiSW. Wartość wskaźników bibliometrycznych wyrażonych jako: liczba cytowań (wg Web of Sciences, na dzień 20.10.18) = 418 oraz indeks H = 12; jest znacząca. Należy także

podkreślić, że analiza liczby cytowań w danym roku wykazuje na ciągły wzrost analizowanej wartości i tak też w 2017 roku prace habilitantki były cytowane 49. razy, natomiast w 2018 roku są już cytowane 54. razy (na dzień 20.10.18).

Pani dr Alina Kuryłowicz jest także współautorem 20. doniesień prezentowanych na zjazdach naukowych (13. na międzynarodowych oraz 7. krajowych). Zagadnienia jakie porusza w publikacjach niewchodzących w zakres głównego osiągnięcia naukowego dotyczą tematyki ściśle powiązanej z pracami stanowiącymi cykl habilitacyjny. Tematyka badawcza tych prac obejmowała następujące zagadnienia:

1. Badania nad genetycznym podłożem otyłości u dzieci
2. Badania nad genetycznym i epigenetycznym podłożem starzenia i chorób związanych z wiekiem
3. Badania nad genetycznym podłożem choroby Gravesa-Basedowa
4. Opracowanie algorytmu diagnostycznego u kobiet z zespołem hiperandrogenizacji

Habilitantka była także kierownikiem trzech projektów naukowych, co świadczy o jej umiejętności zorganizowania, zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych, jak również współpracy z zespołem osób uczestniczących w realizacji projektu. Jej aktywność naukowa została doceniona także poprzez przyznanie nagrody Dyrektora IMDiK PAN za pracę opublikowaną w czasopiśmie o wysokim 5-letnim wskaźniku IF (nagroda przyznana w 2017, 2016, 2012 oraz 2006 roku). Była także laureatką stypendium dla młodych doktorów w ramach projektu „Nowoczesne metody, leki i terapie dla ochrony zdrowia i gospodarki Europy XXI wieku – interdyscyplinarne kształcenie w obszarze nauk biomedycznych na studiach II i III stopnia”. Otrzymała nagrodę Akademii Nauk krajów Grupy Wyszehradzkiej w dziedzinie medycyny za całokształt pracy naukowej. Przez 6 miesięcy przebywała na stażu w Laboratorium Biologii Molekularnej Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu im J.W. Goethego we Frankfurcie nad Menem.

Podsumowując, dorobek naukowy dr Aliny Ewy Kuryłowicz zarówno w aspekcie ilościowym, jak i jego wartości merytorycznej, w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego

Dr Kuryłowicz aktywnie uczestniczy w działalności dydaktyczno-popularyzatorskiej. W latach 2009-2017 prowadziła wykłady w ramach kursów organizowanych przez Zakład Geriatrii i Gerontologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Od 2014. roku prowadzi wykłady w ramach posiedzeń naukowych Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, jak również w prowadziła wykłady w ramach festiwalu

Nauki w IMDiK PAN. Od 2006. Jest merytorycznym opiekunem nad doktorantami CMKP i IMDiK PAN a także stażystami z innych ośrodków badawczych i uczelni realizującymi projekty badawcze w Zakładzie Badawczo-Lecznicznym Endokrynologii oraz w Zespole Kliniczno-Badawczym Epigenetyki Człowieka IMDiK PAN.

Podsumowanie

Dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny Dr Aliny Ewy Kuryłowicz w pełni odpowiada wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Habilitantka jest aktywnym uczestnikiem badań o zasięgu międzynarodowym i posiada istotne osiągnięcia naukowe. Umiejętność współpracy w zespole badawczym oraz praktyczna znajomość technik badawczych stawia Kandydatkę w doskonałej pozycji do prowadzenia niezależnego zespołu badawczego.

Na podstawie oceny rekomenduję powyższe osiągnięcie i dorobek naukowy dr Kuryłowicz jako spełniające kryteria wymagane dla nadania stopnia doktora habilitowanego, określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, po. 595 z późn. zm.), w brzmieniu ustalonym ustawą z dnia 18 marca 2011 r. (Dz. U. Nr 84, poz. 455 z późn. zm.) oraz w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r.

Dr hab. Marcin Ruciński, prof. UM
20.10.2018

