



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

KATEDRA I ZAKŁAD BIOLOGII MOLEKULARNEJ I KOMÓRKOWEJ

Kierownik: prof. dr hab. Jolanta Saczko

Wrocław 15-05-2023

Prof. dr hab. Jolanta Saczko

Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Komórkowej

e-mail: jolanta.saczko@umw.edu.pl

tel. 71 784 06 89, 607 574 223

Recenzja osiągnięć naukowych dr n. med. Marty Urszuli Tomczyk
w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego

Dane podstawowe

Dr Marta Urszula Tomczyk uzyskała w 2014 roku tytuł zawodowy magistra analityki medycznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Stopień naukowy doktora nauk medycznych, dyscyplina biologia medyczna, specjalność biochemia otrzymała w 2019 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Metabolizm nukleotydów i przemiany energetyczne w sercu w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Ryszarda T. Smoleńskiego. Habilitantka od 2012 roku do 2014 była magistrantką w Katedrze i Zakładzie Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach stypendium programu TEAM FNP pt. „Nukleotydy w patologii, diagnostyce i terapii chorób serca”. W latach 2014-2015 w ramach tego samego stypendium dr Marta Urszula Tomczyk była zatrudniona w wyżej wymienionej Katedrze w charakterze doktorantki. Od 2015 do 2018 roku habilitantka pracuje jako młodszy specjalista w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu. Od 2018 roku Pani doktor pracuje jako adiunkt w tej Katedrze.

Ocena Osiągnięcia Naukowego

Dr Marta Urszula Tomczyk przedkłada do oceny osiągnięcie habilitacyjne pt.: "Zmiany preferencji substratowej jako cel terapeutyczny w miopatiach związanych z chorobą Huntingtona". składające się z cyklu 4 publikacji powiązanych tematycznie. Prace zostały opublikowane w następujących czasopismach: *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 2022 (IF 1,449; MNiSW=40), *International Journal of Molecular Sciences* 2021 (IF 6,208; MNiSW=140), *Metabolites* 2022 (IF 5,581; MNiSW =70), *Cells* 2022 (IF 7,666; MNiSW=140). Sumaryczny współczynnik oddziaływania cyklu wymienionych powyżej publikacji wynosił IF=20,904 a łączna punktacja MNiSW =390. Współautorzy wszystkich 4 publikacji przedłożyli pisemne oświadczenia o własnym wkładzie do wyżej wymienionych publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe dr Marty Tomczyk. Z załączonych dokumentów wynika, że Habilitantka jest przewodnim autorem koncepcji naukowej przeprowadzonych badań, wykonawcą wszystkich eksperymentów i ma wiodący udział w opracowaniu publikacji. We wszystkich pracach Pani dr Marta Tomczyk jest pierwszym i korespondencyjnym autorem.

Cykl prac, stanowiących podstawą habilitacji, został opatrzony obszernym komentarzem Habilitantki, dotyczącym przeprowadzonych doświadczeń i uzyskanych wyników. Pod względem merytorycznym jest to spójny materiał mieszczący się, w dużej mierze, w sztanarowym dorobku Habilitantki nad rolą zaburzeń przemian substratów energetycznych i metabolizmu energetycznego w dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca związanych z chorobą Huntingtona.

Habilitantka założyła sobie cztery cele szczegółowe, które zostały realizowane kolejno w czterech publikacjach będących osiągnięciem naukowym habilitacji.

Cel 1 Identyfikacja roli huntingtyny (HTT) w regulacji metabolizmu energetycznego kardiomiocytów został zrealizowany w publikacji Tomczyk M, Glaser T, Ulrich H, Slominska EM, Smolenski RT. Huntingtin protein maintains balanced energetics in mouse cardiomyocytes, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acid*.

W pracy tej Habilitantka podjęła się z powodzeniem próby zróżnicowania mysich, macierzystych komórek embrionalnych (ESC) z knock-otem HTT do kardiomiocytów i ocena ich metabolizmu energetycznego. W badaniach wykazano zaburzenia metabolizmu energetycznego i przemian nukleotydów w kardiomiocytach pozbawionych HTT. Przypuszcza się, że huntingtyna stanowi ważne wielofunkcyjne białko odgrywające istotną rolę nie tylko w utrzymaniu prawidłowej funkcji i metabolizmu komórek układu nerwowego, ale także komórek nieneuronalnych tj. kardiomiocytów.

Cel 2 dotyczył analizy zaburzeń metabolizmu energetycznego w dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca w chorobie Huntingtona. Praca nr 2 jest pracą przeglądową, powstałą w wyniku międzynarodowej współpracy naukowej i stanowi podsumowanie dotychczasowych danych eksperymentalnych i klinicznych dotyczących zaburzeń metabolizmu energetycznego w mózgu, mięśniach szkieletowych oraz w sercu u pacjentów i na modelach doświadczalnych. Ta analiza

piśmiennictwa oraz prac własnych podkreśliła istotność zaburzeń towarzyszących neurodegeneracji w patofizjologii HD, stanowiąc ją tym samym chorobę wieloukładową. Ponadto zebrane dane sugerują, iż zaburzenia metabolizmu energetycznego mogą stanowić jedną z przyczyn dysfunkcji narządów (mózgu, mięśni szkieletowych, serca) dotkniętych HD. Wydaje się zatem, że terapie mające na celu poprawę metabolizmu energetycznego przez zastosowanie na przykład agonistów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR) prowadzi mogą do poprawy funkcji układu nerwowego, mięśni szkieletowych czy też serca w HD.

Cel 3 jaki postawiła sobie dr Marta Tomczyk to opracowanie metody analizy preferencji substratowej serca z wykorzystaniem stabilnych izotopomerów i spektrometrii mas. Cel ten został zrealizowany w publikacji nr 3 cyklu **Tomczyk M, Olkowicz M, Słomska EM, Smolenski RT. High throughput procedure for comparative analysis of in vivo cardiac glucose or amino acids use in cardiovascular pathologies and pharmacological treatments, Metabolites, 2021, 11(8), 497.** Opracowane metody badawcze umożliwiają szybką analizę porównawczą zużycia glukozy i aminokwasów w sercu myszy. Istotne jest, że metody te mogą znaleźć zastosowanie w ocenie wpływu terapii modyfikujących przemianę substratów energetycznych na preferencję substratową serca *in vivo*.

Cel 4 to analiza wpływu farmakologicznej modyfikacji preferencji substratowej na metabolizm energetyczny serca i mięśni szkieletowych w mysim modelu choroby Huntingtona. Praca nr 4: **Tomczyk M, Braczko A, Mierzejewska P, Podlacha M, Krol O, Jablonska P, Jedrzejewska A, Pierzynowska K, Wegrzyn G, Słomska EM, Smolenski RT. Rosiglitazone ameliorates cardiac and skeletal muscle dysfunction by correction of energetics in huntington' s disease, Cells, 2022, 11, 2662.**

Należy podkreślić, że wyniki uzyskane w pracy nr 4 po raz pierwszy wykazały, że zastosowanie agonisty PARP- γ w mysim modelu HD poprawia funkcjonalność mięśni szkieletowych a także funkcje skurczowa serca. Ponadto Habilitantka wykazała, że zastosowanie rozyglitazonu przyczyniło się do poprawy siły mięśniowej i funkcji serca w wyniku zwiększenie ilości mitochondriów, zwiększenia utleniania glukozy oraz zmniejszenie aktywności mitochondrialnego kompleksu I. Wydaje się zatem iż rozyglitazon może być interesującym narzędziem terapeutycznym w leczeniu nie tylko neurodegeneracji, ale także kardiomiopatii i miopatii związanych z HD.

W badaniach własnych Habilitantka zastosowała szereg metod eksperymentalnych, które wymagały od niej solidnej wiedzy interdyscyplinarnej. Opracowała nową metodę, która została wykorzystana w publikacji nr 4 do zbadania preferencji substratowej serca i mięśni szkieletowych w mysim modelu HD po podaniu rozyglitazonu.

Materia treściowa dysertacji dr Marty Tomczyk koncentruje się na wyjaśnieniu dysfunkcji innych narządów dotkniętych przez HD, głównie mięśni szkieletowych i serca.

Wynikami są następujące wnioski, często pierwszy raz raportowane w literaturze przedmiotu:

1. **Habilitantka wykazała w swoich badaniach, że białko huntingtyna odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu energetycznego i przemian nukleotydów adeninowych w kardiomiocytach.**
2. **Zaburzenia przemian substratów energetycznych i metabolizmu energetycznego mogą stanowić przyczynę dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca obserwowanych w chorobie Huntingtona.**
3. **Opracowana przez dr Martę Tomczyk metoda oceny *in vivo* pozwala na porównawczą ocenę udziału glukozy czy też aminokwasów w metabolizmie energetycznym w patologii lub zmian wywołanych farmakologicznie.**
4. **Eksperymentalne podanie rozyglitazonu w mysim modelu choroby Huntingtona wpłynęło na poprawę metabolizmu energetycznego i zmianę preferencji substratowej w sercu i mięśniach szkieletowych prowadząc do korekty miopatii towarzyszących HD.**

Cykl 4 publikacji zaprezentowanych przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe w pełni obrazuje doskonale opanowanie warsztatu metodologicznego, naukowego oraz samodzielności naukowej.

Ocena istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Habilitantka zajmowała się wieloma zagadnieniami naukowymi :

I. Rola przemian nukleotydów adeninowych w rozwoju patologii sercowo-naczyniowych.

Efekty tych badań zaowocowały 6 publikacjami w wysoko punktowanych czasopismach i były realizowane w ramach 3 projektów badawczych, w których habilitantka była wykonawcą:

A. Program STRATEGMED finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju pt. „Śródbłonek Naczyniowy w Chorobach Cywilizacyjnych: od Badań Poznawczych do Oferty Innowacyjnego Leku o Działaniu Śródbłonkowym”, okres trwania projektu: 2010 – 2015

B. Projekt OPUS finansowany przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Regulacja ekspresji ekto-5'-nukleotydyazy – zmiany w patologii i zastosowania w terapii”, okres trwania projektu: 2011 – 2014.

C. Projekt TEAM finansowany przez: Fundację na rzecz Nauki Polskiej pt. „Nukleotydy w patologii, diagnostyce i terapii chorób serca”, okres trwania projektu: 2013 – 2015.

II. Przemiany substratów energetycznych w sercu mysich modeli chorób sercowo-naczyniowych.

Pierwszym sukcesem badawczym Habilitantki w tej tematyce badawczej było autorskie opracowanie metody analitycznej, pozwalającej na ocenę preferencji substratowej serca *in vivo*. Opracowanie tej metody zaowocowało wieloletnią współpracą z dr Michałem Mielcarkiem z Division of Genetics and Molecular Medicine, Kings College, Londyn, Wielka Brytania. Habilitantka odbyła w tym ośrodku I staż naukowy, którego efektem była publikacja

podkreślająca rolę zaburzeń metabolizmu energetycznego i przemian glukozy w mięśniach szkieletowych mysich modeli choroby Huntingtona.

Kolejny staż Habilitantka odbyła w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie. Wyniki badań uzyskane podczas stażu w tej jednostce była publikacja opisująca zmiany metaboliczne w sercu mysiego modelu niewydolności serca. Bardzo pozytywnie oceniam pobyt Habilitantki w grupie badawczej dr Michała Mielcarka Division of Genetics and Molecular Medicine, Kings College, Londyn, Wielka Brytania i współpracę z Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie.

Kontynuując zainteresowanie tematem przemian substratów energetycznych w sercu oraz mięśniach szkieletowych mysich modeli chorób-sercowo naczyniowych, Habilitantka badała również rolę modyfikacji utleniania kwasów tłuszczowych na poprawę funkcji mięśni szkieletowych w mysich modelach dyslipidemii. Od 2017 roku kontynuuje badania oceniające rolę przemian energetycznych w rewersji niewydolności serca oraz badających znaczenie adaptacji metabolizmu energetycznego serca w miażdżycy, w ramach dwóch projektów naukowych, (HARMONIA, OPUS) w których jest wykonawcą. Badania dotyczące tej tematyki zaowocowały 4 publikacjami w renomowanych czasopismach.

III. Metabolizm nukleotydów i przemiany energetyczne w miopatiach związanych z chorobą Huntingtona.

Te badania Habilitantka rozpoczęła w 2014 roku podczas studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim GUMed. Efektem tych studiów było przygotowanie rozprawy doktorskiej pt.: Metabolizm nukleotydów i przemiany energetyczne w sercu w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona. Podstawą tej rozprawy były 4 publikacje. Efektem tych badań było także nawiązanie współpracy z prof. Grzegorzem Węgrzynem (Katedra Biologii Molekularnej Uniwersytet Gdański), sprowadzenie do Polski i rozpoczęcie hodowli mysiego modelu choroby Huntingtona (R6/1).

Badania jakie prowadziła Habilitantka w ramach rozprawy doktorskiej oraz prowadzonych projektów naukowych wykazały fundamentalne znaczenie przemian energetycznych i metabolizmu nukleotydów w patomechanizmie kardiomiopatii towarzyszącej chorobie Huntingtona.

Bardzo wysoko oceniam współpracę Habilitantki z zespołem prof. Grzegorza Węgrzyna i współpracę międzynarodową z dr Talitą Glaser oraz profesorem Henningiem Urlichem z Katedry Biochemii w Uniwersytecie São Paulo w Brazylii, której efektem są dwie prace wchodzące w cykl publikacji będących podstawą proponowanego osiągnięcia habilitacyjnego.

Efektem tych badań jest 8 wysoko punktowanych publikacji. Badania te były realizowane dzięki funduszom uzyskanym dzięki dwóm projektom naukowym, w których Habilitantka była kierownikiem:

1. Projekt PRELUDIUM finansowany przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Wpływ zmian metabolizmu lipidów na funkcję mięśni szkieletowych, serca oraz proces neurodegeneracyjny w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona”, okres realizacji: 2016-2020.

2. Zadanie badawcze dla młodych naukowców GUMed finansowane przez MNiSW pt. „Rola zaburzeń metabolizmu nukleotydów i przemian energetycznych serca oraz mięśni szkieletowych w patologii płasawicy Huntingtona, okres realizacji: 2016 – 2018.

IV. Poszukiwanie biomarkerów chorób neurodegeneracyjnych związanych z zaburzeniami metabolizmu energetycznego komórki.

W tych badaniach habilitantka poszukuje nowe biomarkery choroby Huntingtona oraz innych schorzeń chorób neurodegeneracyjnych, które pozwolą na wczesne wykrycie tych zaburzeń. (publikacja w przygotowaniu).

Od 2021 roku dr Marta Tomczyk bada także role polifosforanów w patologii, terapii oraz diagnozie chorób neurodegeneracyjnych. Badania zostały opisane w publikacji: Kus F, Smolenski RT, Tomczyk M. Inorganic polyphosphate-regulator of cellular metabolism in homeostasis and disease. *Biomedicines*, 2022, 10(4), 913. [IF= 4.757; MNiSW=100]

V. Rola Przemian NAD⁺ w patologii chorób sercowo-naczyniowych, onkologicznych oraz neurodegeneracyjnych.

Habilitantka aktywnie uczestniczy w badaniach realizowanych w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed dotyczących metabolizmu i przemian NAD⁺, co stanowi dodatkowy obszar jej zainteresowań naukowych. Badania te wykazały, iż jeden z metabolitów przemian NAD⁺ - 4PYR (1 β -D-rybofuranozylo-4-pirydono-3-karboksyamid) jest onkometabolitem, wpływającym na powstawanie przerzutów nowotworów, działając m.in. poprzez zmianę przepuszczalności komórek śródbłonna naczyniowego jak i wpływając na rozwój zapalenia. Zaobserwowano, że różnice w zewnątrzkomórkowym metabolizmie NAD⁺ na powierzchni komórek endotelialnych oraz potwierdzono m.in. udział CD73 w hydrolizie NAD⁺. Wyniki tych badań zostały przedstawione w trzech wysoko punktowanych publikacjach. Realizacja tych badań była możliwa dzięki ich finansowaniu z projektu:

Program STRATEGMED finansowany przez: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, pt. „Farmakoterapia śródbłonna naczyniowego i aktywacja płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla”, okres trwania projektu: 2015 - 2020.

VI. Rola białka CD73 w wewnątrzkomórkowych przemianach witaminy B12

Doktor Marta Tomczyk kontynuuje, rozpoczęte przed uzyskaniem stopnia doktora, badania identyfikujące rolę białka CD73 w rozwoju niedokrwistości i zaburzeń neurologicznych związanych z niedoborem witaminy B12. Odkrycie nowego szlaku metabolicznego witaminy B12 zależnego od CD73 stanowić może przełomowe odkrycie pomagające w opracowaniu nowych narzędzi diagnostycznych jak i strategii terapeutycznych w leczeniu niedokrwistości

i zaburzeń neurologicznych związanych z niedoborem witaminy B12. Badania te są w trakcie realizacji w ramach kierowanego przeze Habilitantkę projektu SONATA finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Badania nad rolą białka CD73 te były realizowane w ramach 3 projektów naukowych:

1. **Zadanie badawcze dla młodych naukowców GUMed finansowane przez MNiSW pt. „Rola ekto-5' - nukleotydyazy w regulacji enzymów zależnych od kobalaminy”** , okres realizacji: 2019 - 2020.
2. **Projekt Młody Twórca Nauki, finansowany przez Inicjatywę Doskonałości - Uczelni Badawczej (IDUB) GUMed pt. „Dysfunkcja CD73/ekto-5' -nukleotydyazy i spowodowane tym zaburzenia wewnątrzkomórkowego metabolizmu witaminy B12 jako mechanizm niedokrwistości”** , okres realizacji: 2021 -2022.
3. **Projekt SONATA finansowany przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Nowy szlak aktywacji witaminy B12 przy udziale CD73 - analiza molekularnych mechanizmów, obróbki in vivo i znaczenia klinicznego”** , okres realizacji: obecnie - 2025.

Dorobek organizacyjny i dydaktyczny.

Działalność dydaktyczna

Habilitantka prowadziła zajęcia dydaktyczne (seminaria, ćwiczenia, laboratoria) z biochemii dla studentów II roku kierunku lekarskiego polsko- i anglojęzycznego oraz kierunku lekarsko dentystycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (od 2014 roku).

Doktor Marta Tomczyk pełniła funkcje promotora pomocniczego rozprawy doktorskiej mgr Agaty Jędrzejewskiej pt. „Rewersja niewydolności serca przez zmniejszenie obciążenia mechanicznego w połączeniu z modyfikacjami metabolizmu nukleotydów i przemian energetycznych.” (od 2022 roku).

Była drugim promotorem pracy magisterskiej Filipa Kusia pt. „Bacterial inorganic polyphosphate (polyP)- analysis of its interactions with stressed E. coli's proteins and influence on eukaryotic cells' metabolism” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed oraz Zakładzie Biologii Molekularnej, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UGGUMed (2021-2022).

Habilitantka sprawowała opiekę merytoryczną nad członkami Studenckiego Naukowego Koła Biochemicznego działającego przy Katedrze i Zakładzie Biochemii (od 2014 roku).

Była również opiekunem praktyk zawodowych studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego oraz Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej realizowanych w Katedrze i Zakładzie Biochemii (2017-2018).

Działalność organizacyjna

Habilitantka już podczas studiów (lata 2012-2014) była zaangażowana w działalność organizacyjną

Uczelni jako przewodnicząca Studenckiego Biochemicznego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed. Uczestniczyła w organizacji konferencji naukowych:

1. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, 20-24.09.2017, Gdańsk, rola habilitantki: członek komitetu organizacyjnego.
2. XXII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, 26-28.10.2017, Gdańsk, rola habilitantki: członek komitetu organizacyjnego.
3. 27th International Student Scientific Conference, 27-29.05.2022, Gdańsk, rola habilitantki: członek jury w sesji "Basic science- original reasearch 1".

Ponadto od 2021 roku jest koordynatorem pracy zespołu „In vivo studies on mechanism of disease and therapy” utworzonego w ramach Priorytetowego Obszaru Badawczego „Biochemia, Genetyka i Biologia molekularna” Inicjatywy Doskonałości – Uczelni Badawczej w GUMed. Habilitantka była organizatorem cyklu webinarów „Badania in vivo i in vitro oczami zespołu V i IX w POB 3 – cykl spotkań o współpracach wewnątrz- i międzyuczelnianych”, które miały na celu popularyzację badań naukowych in vivo prowadzonych w GUMed, a także nawiązanie nowych kontaktów naukowych pomiędzy trójmiejskimi jak i krajowymi jednostkami naukowymi.

Wniosek końcowy

Stwierdzam w podsumowaniu, że przedstawiona do recenzji rozprawa habilitacyjna dr Marty Tomczyk zatytułowana „**Zmiany preferencji substratowej jako cel terapeutyczny w miopatiach związanych z chorobą Huntingtona**”, jak również całość Jej dorobku naukowego wraz z aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej zagranicznej instytucji naukowej, spełniają wymagania formalne stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego **zgodnie z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. Ustaw RP z dnia 30 sierpnia 2018, poz.478 z późniejszymi zmianami)**. W związku z powyższym, uznaję, Pani dr Marta Tomczyk w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia doktora habilitowanego i rekomenduję nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Jolanta Ścudło