

**Katedra i Zakład
Biochemii WNMK**

40-752, Katowice
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Tomasz Francuz,

tel.: (+48 32) 252-50-88
fax: (+48 32) 252-50-88

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 252-50-88

fax: (+48 32) 252-50-88
biochemk@sum.edu.pl



Ocena osiągnięcia naukowego

„Zmiany preferencji substratowej jako cel terapeutyczny miopatii związanych z chorobą
Huntingtona”

oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Marty Urszuli Tomczyk

I. Dane ogólne

Dr n. med. Marta Tomczyk uzyskała w 2014 r. tytuł zawodowy magistra analityki medycznej broniąc na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pracę „Analiza metabolomiczna serca z zastosowaniem stabilnych izotopów i spektrometrii mas”. W latach 2014-2019 podjęła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, czego efektem była obroniona w 2019 rozprawa doktorska pt. „Metabolizm nukleotydów i przemiany energetyczne w sercu w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona”. Dr n. med. Marta Tomczyk nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Od początku swojej pracy zawodowej, habilitantka zatrudniona była w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, przechodząc kolejne szczeble kariery akademickiej.

Dr Marta Tomczyk jest osobą wykazującą bardzo dużą aktywność naukową, a tematyka prowadzonych przez nią badań jest spójna i obejmuje obszary związane z metabolizmem nukleotydów purynowych, energetyką komórek, a w szczególności powiązaniem tych procesów z patogenezą płasawicy Huntingtona. Wysoka aktywność badawcza kandydatki, znajduje odzwierciedlenie we wskaźnikach bibliometrycznych. Łączny impact factor publikacji wynosi 97,086, z czego łączny IF publikacji po doktoracie to aż 40,188. Wartość ta jest imponująca, szczególnie zważywszy, że artykuły te zostały opublikowane w ciągu zaledwie niecałych 4 lat, jakie upłynęły od uzyskania przez nią stopnia doktora. Znakomitą większością stanowią publikacje oryginalne, w których powstaniu udział dr Tomczyk był bardzo znaczący, na co pośrednio wskazuje fakt, że w wielu publikacjach dr Tomczyk jest pierwszym lub drugim autorem, lub autorem korespondencyjnym.

Wymienione liczby odzwierciedlają jedynie parametry bibliometryczne, nie mówiąc wiele o wartości merytorycznej publikowanych prac. A tą oceniam bardzo wysoko. Świadczy o tym nie tylko wysoki IF czasopism, w których dr Tomczyk opublikowała wyniki, ale także analiza podejmowanych tematów badawczych i jakość uzyskanych wyników. Ważnym parametrem świadczącym o wartości publikacji jest liczba cytowań, która na dzień składania dokumentów wynosiła 240 (202 bez auto cytowań), co przekłada się na indeks Hirscha równy 10 wg bazy WoS (9 według bazy Scopus).

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe tworzy cykl czterech prac, trzech oryginalnych i jednej poglądowej o łącznym IF wynoszącym 20,904 (390 punktów MEiN) opublikowanych w latach 2021-22 w czasopiśmie o IF w przedziale 1,449 do 7,666. We wszystkich publikacjach dr Tomczyk jest pierwszą autorką. Jak wskazują oświadczenia współautorów oraz przedstawiony w dokumentach opis, dr Tomczyk odgrywała wiodący udział w ich powstawaniu, przejawiający się

1000 03.08.2023 r.

zarówno wiodącą rolę w opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu większości analiz, opracowaniu wyników oraz ich publikacji.

Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego związane są z badaniami nad patogenezą choroby Huntingtona i jej wpływem na energetykę i funkcje miocytów. Co prawda choroba ta jest znana głównie z towarzyszących jej objawów neurologicznych, jednak pacjenci obciążeni tą chorobą umierają głównie z powodu powikłań ze strony układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Pierwsze symptomy tej choroby pojawiają się pomiędzy 30 a 50 rokiem życia, a pacjenci z tą chorobą żyją średnio o ponad 13 lat krócej w stosunku do pozostałej części populacji. Jedną z wiodących przyczyn śmierci osób chorujących na chorobę Huntingtona są powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Oprócz powikłań sercowo-naczyniowych stanowiących drugą co do częstości przyczynę zgonów, wiodącą przyczyną zgonów u osób dotkniętych tą chorobą są powikłania ze strony układu oddechowego. Pomimo znaczącego postępu medycyny, obserwowanego w ciągu ostatnich dekad, średni czas życia pacjentów z chorobą Huntingtona nie uległ zmianie. Sytuację tą mogą zmienić nowe badania nad mechanizmami i patogenezą tej choroby, a także badania nad molekularnymi podstawami oddziaływań pomiędzy białkiem huntingtyną a innymi białkami komórkowymi i jej udziałem w patogenezie powikłań tej choroby. W taką tematykę doskonale wpisują się badania podjęte przez habilitantkę – dotyczą one roli huntingtyny w komórce, regulacji procesów metabolicznych, w tym regulacji metabolizmu oksydacyjnego, przemian nukleotydów purynowych i stresu oksydacyjnego.

Rola zaburzeń metabolizmu energetycznego w patogenezie dysfunkcji mięśni została opisana przez habilitantkę w jedynej pracy pogładowej wchodzącej w skład cyklu „Purine nucleotides metabolism and signaling in huntington's disease: search for a target for novel therapies”, która została opublikowana w *International Journal of Molecular Sciences*. W pracy tej został podsumowany bieżący stan wiedzy na temat mechanizmów powstawania miopatii w tej chorobie, a także zostały szczegółowo omówione wyniki danych eksperymentalnych nad obserwowanymi zaburzeniami procesów energetycznych w tej chorobie. W pracy tej, autorka przedstawia powiązania pomiędzy wynikami badań eksperymentalnych a powstającymi objawami, wskazując także możliwe punkty uchwytu dla terapii związane ze zidentyfikowanymi zaburzeniami biochemicznymi. Praca ta stanowi cenne podsumowanie bieżącej wiedzy medycznej, wskazując, że choroba ta prowadzi nie tylko do powstawania objawów neurologicznych, lecz obserwowane zaburzenia mają charakter ogólnoustrojowy, wpływając na funkcje innych komórek, m.in. mięśniowych, co przejawia się problemami ze strony układu krążenia – prowadząc do kardiomiopatii, osłabienia siły mięśniowej i w następstwie do obserwowanych powikłań, będących częstą przyczyną zgonów pacjentów z chorobą Huntingtona.

Pozostałe trzy prace wchodzące w skład cyklu to publikacje oryginalne, prezentujące nowe dane pochodzące z badań prowadzonych przez dr Martę Tomczyk. W tym celu habilitantka stworzyła unikatową metodykę wykorzystującą m.in. spektrometrię mas w celu scharakteryzowania profilu metabolomicznego tkanek objętych chorobą. Stworzoną przez siebie metodologię opisała w pracy „High throughput procedure for comparative analysis of in vivo cardiac glucose or amino acids use in cardiovascular pathologies and pharmacological treatments” opublikowaną w 2021 w czasopiśmie *Metabolites*. Opracowana metodologia umożliwiła jej określenie torów metabolicznych kardiomiocytów wykazujących ekspresję defektywnej formy białka Huntingtyny, wykorzystującej stabilne izotopomery. Pozwoliło jej to prześledzić metabolizm glukozy i aminokwasów w warunkach eksperymentalnych i określić ich udział w ogólnym metabolizmie energetycznym komórki. Opracowana metodologia ułatwia ocenę m.in. nowych leków i ich wpływu na metabolizm energetyczny, co może ułatwić dalsze badania na patogenezą i leczeniem choroby Huntingtona. Ze swojej strony chciałbym podkreślić swoją wysoką ocenę dla warsztatu naukowego habilitantki i uznanie dla biegłości z jaką posługuje się szerokim spektrum różnych technik – zarówno analitycznych, takich jak wykorzystana w tej publikacji spektrometria mas, jak i technik z zakresu biologii molekularnej, wykorzystujących najnowsze narzędzia umożliwiające manipulacje na poziomie genów – CRISPR/Cas9.

Zdobyta wiedza i umiejętności, a także szeroki wachlarz metod jakimi posługuje się habilitantka, umożliwił jej przeprowadzenie kolejnych badań poszerzających w sposób istotny zakres wiedzy o chorobie Huntingtona. Wyniki zostały opublikowane w kolejnych dwóch pracach wchodzących w skład przedstawionego do oceny cyklu.

Pierwsza z tych prac „Huntingtin protein maintains balanced energetics in mouse cardiomyocytes” poświęcona jest roli białka Huntingtyny w regulacji metabolizmu

kardiomiocytów. Białko HTT pełni swoje funkcje poprzez szeroki wachlarz interakcji z innymi białkami komórkowymi. Wyniki uzyskane przez część badaczy sugerują, że za część obserwowanych efektów patologicznych odpowiadać mogą agregaty białka HTT. Stąd próbuje się zastosować terapię mającą na celu zapobieganie wewnątrzkomórkowej agregacji białka HTT. Autorka wykorzystwała mysie komórki embrionalne cechujące się wyłączeniem ekspresji genu HTT, z sukcesem różnicując je do kardiomiocytów. Wykazała w ten sposób, że co prawda brak białka HTT nie hamuje procesu różnicowania, jednak w dalszych etapach ma znaczący wpływ na metabolizm uzyskanych komórek. Cechowały się one zmniejszoną kurczliwością, obniżonym stężeniem ATP i NAD⁺. Jednocześnie autorka nie obserwowała tworzenia się wewnątrzkomórkowych agregatów HTT, co wskazuje na inne mechanizmy udziału tego białka w takich procesach jak np. rozwój kardiomiopatii u osób chorujących na chorobę Huntingtona. Ma to duże znaczenie, gdyż sugeruje, że zastosowanie terapii mającej na celu hamowanie tworzenia agregatów HTT lub ich lizę najprawdopodobniej nie będzie skuteczną metodą zapobiegania dysfunkcji układu krążenia u tych osób. Drugą istotną nowością wynikającą z opublikowanych badań było wykazanie, że obserwowane zaburzenia nukleotydów purynowych, prowadzące do wzrostu stężenia ich katabolitów, najprawdopodobniej wynikają głównie ze zwiększonej degradacji, a nie syntezy de novo. W pracy tej habilitantka wykazała plejotropową rolę białka HTT i jego znaczące powiązania z mechanizmami regulującymi procesy energetyczne w komórce, co w przyszłości może znaleźć zastosowanie w poszukiwaniu nowych terapii tej choroby.

W ostatniej pracy zatytułowanej „Rosiglitazone ameliorates cardiac and skeletal muscle dysfunction by correction of energetics in huntington's disease”, która została opublikowana w czasopiśmie *Cells*, autorka przedstawia wyniki swoich badań nad możliwościami farmakologicznej modulacji procesów energetycznych zachodzących w mięśniach, w celu normalizacji przemian biochemicznych powiązanych z komórkowymi patologiami obserwowanymi u osób z chorobą Huntingtona. W tym celu użyta stosowany w leczeniu cukrzycy lek będący agonistą receptorów PPAR γ – rosiglitazon. Jest to lek, poprawiający insulinowrażliwość u pacjentów z cukrzycą typu 2, nasilający metabolizm komórkowy glukozy, który wykazuje także pewne pozytywne efekty w komórkach dotkniętych defektem genu HTT. Autorka uzyskała nowatorskie wyniki wskazujące, że zastosowanie rosiglitazonu w modelu mysim choroby Huntingtona prowadzi do wzrostu siły mięśniowej oraz poprawy funkcji skurczowej serca. Wykorzystując opracowaną przez siebie wcześniej metodę umożliwiającą pomiar szybkości metabolizmu glukozy i aminokwasów z użyciem spektrometrii mas, autorka wykazała, że za te korzystne efekty działania rosiglitazonu może odpowiadać wzrost metabolizmu glukozy, co prowadzi w konsekwencji do wzrostu stężenia ATP, fosfokreatyny i kreatyny w mięśniach, przy jednoczesnym obniżeniu aktywności procesów prowadzących do katabolizmu nukleotydów purynowych.

Kolejnym, istotnym wynikiem uzyskanym przez habilitantkę, było wykazanie korzystnego efektu działania rosiglitazonu, polegającego na zmniejszeniu generacji wolnych rodników tlenowych w mitochondriach oraz obniżenia stresu oksydacyjnego. Jest to istotne, gdyż we wcześniejszych pracach, badacze wykazali, że nieprawidłowa forma HTT prowadzi do dysfunkcji mitochondriów, co przejawia się m.in. nasileniem generacji wolnych rodników tlenowych i zaburzeniem procesów biochemicznych zachodzących w mitochondriach.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji oceniam bardzo wysoko. Opublikowane prace wnoszą nową, istotną wiedzę na temat patogenezy zmian obserwowanych w chorobie Huntingtona, która może znaleźć zastosowanie praktyczne pod postacią wskazania nowych kierunków poszukiwań skutecznych strategii terapeutycznych, a także wskazując, że dostępne leki, takie jak rosiglitazon mogą potencjalnie odwracać niektóre niekorzystne efekty komórkowe, w efekcie być może prowadząc do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań towarzyszących chorobie Huntingtona. Na podkreślenie zasługuje także fakt, że autorka stworzyła własny, unikatowy warsztat badawczy i opracowała nowe metody analityczne umożliwiające szybki i precyzyjny pomiar metabolizmu komórkowego. W opublikowanych pracach wykorzystywane są nowoczesne i zaawansowane metody badawcze, co także świadczy do dużym doświadczeniu, wiedzy i umiejętnościach habilitantki.

Stąd też w mojej opinii przedstawione osiągnięcie spełnia w pełni wszelkie kryteria stawiane dla tego typu cykli.

III. Granty i współpraca międzynarodowa

Dr Marta Toczek brała udział jako wykonawca w szeregu różnych grantach, m.in. STATEGMED, OPUS, HARMONIA i TEAM, w których była odpowiedzialna za przeprowadzenie badań i analiz,

dzięki czemu mogła zdobyć niezbędne doświadczenie w pracy w zespołach badawczych. Tematyka prowadzonych badań koncentrowała się wokół funkcji śródbłonna naczyniowego i metabolizmu nukleotydów purynowych, a więc tematyki pokrewnej tematyce stanowiącej jej dorobek habilitacyjny. Efektem tych prac było jej współautorstwo w szeregu publikacji, które ukazały się w renomowanych czasopismach naukowych.

Zdobyte doświadczeniu umożliwiło jej aplikowanie o własne granty badawcze. Była kierownikiem w badaniach realizowanych w ramach zadań badawczych, w tym zadań badawczych dla młodych naukowców fundowanych przez Gdański Uniwersytet Medyczny, ale także w grantach pozyskiwanych w ogólnopolskich konkursach.

Jako kierownik grantu w ramach konkursu PRELUDIUM analizowała metabolizm energetyczny serca i mięśni szkieletowych w mysim modelu choroby Huntingtona oraz dokonała oceny agonistów PPARy na funkcję mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego u myszy. Jest także kierownikiem aktualnie realizowanego grantu pozyskanego w konkursie SONATA, w ramach którego bada powiązania pomiędzy metabolizmem witaminy B12 a białkiem CD73.

W mojej opinii działalność związaną z pozyskiwaniem środków na realizację badań naukowych należy ocenić bardzo wysoko, habilitantka z sukcesem aplikuje o granty badawcze, jednocześnie będąc wykonawcą w innych grantach, co świadczy o jej zdolności do pracy w zespołach badawczych, a także umiejętnościach technicznych, umożliwiających jej realizację zadań badawczych.

Dr Marta Tomczyk jest członkiem międzynarodowych towarzystw naukowych: od 2017 r. jest członkiem Purine and Pyrimidine Society, a od 2022 roku Polskiego Towarzystwa Metabolomicznego. Posiada także bogatą współpracę naukową. Odbyła staż w Division of Genetics and Molecular Medicine, Kings College w Londynie, niestety w przedstawionych dokumentach nie jest zawarta informacja o czasie trwania stażu. Efektem stażu była publikacja w wysokorangowanym czasopiśmie o IF 7,17, dotycząca metabolizmu energetycznego i przemian glukozy w mięśniach szkieletowych mysiego modelu choroby Huntingtona. W 2015 roku odbyła staż w Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków w Krakowie, a podsumowaniem stażu były 3 publikacje o łącznym IF wynoszącym 22,723.

V. Promotorstwa i rozwój kadry naukowej

Dr n. med. Marta Tomczyk jest promotorem pomocniczym w jednej rozprawie doktorskiej oraz drugim promotorem jednej pracy magisterskiej. Nie jest to dużo, lecz niewielka liczba promotorstw prac magisterskich wynika zapewne z braku realizacji prac magisterskich na kierunkach lekarskim i lekarsko-dentystycznym, na których to zajęcia prowadzi habilitantka.

Jednocześnie bierze ona aktywny udział w rozwoju studentów sprawując opiekę merytoryczną nad członkami STN realizującymi działalność badawczą w Katedrze Biochemii oraz sprawując opiekę nad praktykami zawodowymi studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego i Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej, którzy realizują praktyki studenckie w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

VI. Ocena działalności organizacyjnej i dydaktycznej

Dr M. Tomczyk cechuje rozbudowana działalność organizacyjna i działalność na rzecz rozwoju nauki. Jest ona koordynatorem zespołu „In vitro studies on mechanism of disease and therapy” utworzonego w ramach priorytetowego obszaru badawczego „Biochemia, Genetyka i Biologia Molekularna” – Inicjatywy Doskonałości – Uczelni Badawczej w GUM3ed. Współpracuje także z otoczeniem gospodarczym, m.in. jest kierownikiem Międzywydziałowego Laboratorium Badań in vivo w GUMed, w ramach swoich obowiązków jest odpowiedzialna za nawiązywanie współpracy z otoczeniem gospodarczym oraz stworzenie oferty badawczej skierowanej dla firm z obszaru Life Science. Koordynuje także współpracę nad badaniami nowych substancji i leków w ramach programu ChromaDex External Research Program realizowanego wraz z firmą ChromaDex Inc.

Jest także recenzentem w licznych czasopismach naukowych, edytorem gościnnym, a także opiekunem Koła Naukowego działającego przy Katedrze Biochemii i promotorem prac magisterskich. Brała udział w organizacji konferencji naukowych, m.in. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, XXII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN oraz 27th International Student Scientific Conference.

Działalność organizacyjna dr M. Tomczyk jest bardzo szeroka. Na szczególną uwagę zasługują jej umiejętności pracowania w zespołach badawczych, nawiązywania kontaktów naukowych i działania związane z komercjalizacją badań i nawiązywaniem współpracy z sektorem prywatnym.

Działalność dydaktyczna kandydatki jest typowa dla zajmowanego przez nią stanowiska. Jest ona zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych z biochemii dla studentów kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego. Habilitantka prowadzi także aktywną działalność związaną z popularyzacją nauki.

VII. Podsumowanie i wniosek końcowy

Przedstawione osiągnięcia naukowe, w skład którego wchodzi cykl 4 prac oryginalnych stanowi istotny, indywidualny wkład habilitantki w rozwój dyscypliny naukowej. We wszystkich pracach habilitantka jest pierwszą autorką i wniosła istotny wkład w tworzenie koncepcji badań, a następnie w ich powstawanie, realizację i publikację. Tematyka cyklu, podobnie jak tematyka większości opublikowanych prac, w których dr Marta Tomczyk jest współautorką, jest spójna i skoncentrowana wokół wyjaśnienia mechanizmów związanych z rozwojem powikłań i zaburzeń obserwowanych w chorobie Huntingtona. Publikacje te wnoszą nowy i istotny wkład w zrozumienie patogenezy choroby Huntingtona, a badania nad mechanizmami biochemicznymi wybranych leków mają potencjalnie walor aplikacyjny. Również aktywność habilitantki na polu pozyskiwania grantów, współpracy naukowej, w tym międzynarodowej oraz jej aktywność organizacyjna i związana z rozwojem młodych naukowców w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Stąd też po przeanalizowaniu całości dorobku naukowego i organizacyjnego kandydatki, stwierdzam, że spełnia ona wszystkie warunki stawiane przed kandydatami do stopnia naukowego doktora habilitowanego zawarte w ustawie z dnia 20 lipca 2018r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 201'8 poz.1668) oraz rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261).

W związku z tym mam przyjemność rekomendować nadanie dr n. med. Marcie Urszuli Tomczyk stopnia doktora habilitowanego.

Z poważaniem

