



Zabrze, dnia 20 czerwca 2023

Katedra i Klinika
Neurologii

41-800 Zabrze

ul. 3-go Maja 13-15
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK

Prof. dr hab. n. med.

Monika Adamczyk-Sowa

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 370 45 94

fax: (+48 32) 370 45 97

neurozab@sum.edu.pl

Recenzja

całokształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej
oraz osiągnięcia naukowego pt.

„Zmiany preferencji substratowej jako cel terapeutyczny w miopatiach związanych
z chorobą Huntingtona” dr n. med. Marty Tomczyk

w związku z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

1. Dane biograficzne i działalność zawodowa kandydata.

Dr n. med. Marta Tomczyk uzyskała w 2014 roku tytuł zawodowy magistra analityki medycznej na podstawie pracy magisterskiej pt. „Analiza metaboliczna serca z zastosowaniem stabilnych izotopomerów i spektrometrii mas”, realizowanej pod opieką promotora prof. dr hab. Ryszarda Smoleńskiego.

Od 2014 roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, które ukończyła w 2019 roku uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna, specjalność: biochemia nadanego przez Radę Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego realizując rozprawę doktorską pt. „Metabolizm nukleotydów i przemiany energetyczne w sercu w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona”, której promotorem był prof. dr hab. Ryszard Smoleński.



Od początku swojej pracy zawodowej Habilitantka związała się z Katedrą i Zakładem Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego realizując konsekwentnie podjęte wyzwania naukowe. Z oceny przebiegu pracy zawodowej jasno wynika, że dr n. med. Marta Tomczyk stale podnosiła swoje kwalifikacje zdobywając kolejne etapy rozwoju naukowego i zawodowego.

2. Ocena osiągnięć naukowych

A. Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Zmiany preferencji substratowej jako cel terapeutyczny w miopatiach związanych z chorobą Huntingtona”.

Osiągnięcie naukowe tworzy cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji:

PRACA 1. Tomczyk M, Glaser T, Ulrich H, Slominska EM, Smolenski RT. Huntingtin protein maintains balanced energetics in mouse cardiomyocytes, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2022, 41(3), 231–238. [IF=1.449; MNiSW=40]

PRACA 2. Tomczyk M, Glaser T, Slominska EM, Ulrich H, Smolenski RT. Purine nucleotides metabolism and signaling in huntington's disease: search for a target for novel therapies, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12), 6545. [IF=6.208; MNiSW=140]

PRACA 3. Tomczyk M, Olkowicz M, Slominska 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. [IF=5.581; MNiSW=70]

PRACA 4. Tomczyk M, Braczko A, Mierzejewska P, Podlacha M, Krol O, Jablonska P, Jedrzejewska A, Pierzynowska K, Wegrzyn G, Slominska EM, Smolenski RT. Rosiglitazone ameliorates cardiac and skeletal muscle dysfunction by correction of energetics in huntington's disease, *Cells*, 2022, 11, 2662. [IF=7.666; MNiSW=140]

Łączna wartość bibliometryczna cyklu wymienionych powyżej publikacji wynosi: IF = 20.904; punktacja MNiSW = 390.

We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem. W dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów publikacji potwierdzające wiodącą rolę dr n. med. Marty Tomczyk w indywidualnym przygotowaniu koncepcji badań i opracowaniu manuskryptów. Na uwagę zasługuje fakt, że w większości publikacji wkład Habilitantki polegał na zaplanowaniu koncepcji doświadczeń, zaprojektowaniu układu pracy, a następnie osobistym udziale w przeprowadzeniu doświadczeń m.in.



ocenie parametrów siły mięśniowej, przeprowadzeniu analizy preferencji substratowej serca i mięśni szkieletowych, oznaczeniu stężeń nukleotydów adeninowych w tkankach oraz ich katabolitów w osoczu, ocenie stężenia glukozy we krwi zwierząt. Ponadto, Kandydatka brała udział w analizie i interpretacji wyników, walidacji opracowanych metod, przeglądzie literatury, przygotowaniu tekstu oraz rycin manuskryptu, a następnie jego korekcie na kolejnych etapach. Można więc bezsprzecznie uznać rolę Kandydatki w cyklu publikacji za wiodącą.

Przeprowadzone badania z powyższego cyklu pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. 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 metoda oceny preferencji substratowej serca *in vivo* pozwala na porównawczą ocenę zmian udziału glukozy czy też aminokwasów w metabolizmie energetycznym w patologii lub zmian wywołanych farmakologicznie.
4. 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.

Badania wykonane w ramach osiągnięcia habilitacyjnego wykazały iż huntingtyna stanowi wielofunkcyjne białko niezbędne do zachowania prawidłowej funkcji i metabolizmu energetycznego nie tylko komórek ośrodkowego układu nerwowego, ale również komórek nieneuronalnych tj. kardiomiocytów. Dysfunkcja tego białka może prowadzić do rozwoju zaburzeń funkcji serca towarzyszących chorobie Huntingtona. Uzyskane wyniki wykazały, iż jednym ze wspólnych czynników patofizjologicznych w narządach dotkniętych HD (zarówno w mózgu, mięśniach szkieletowych jak i w sercu) jest obniżenie metabolizmu energetycznego w komórkach oraz zmiany udziału poszczególnych substratów metabolicznych (tj. glukozy). Obserwowano to zarówno w modelach *in vitro* jak i *in vivo*. Zmiana preferencji substratowej *in vivo* w mysim modelu HD z zastosowaniem jednego z agonistów receptorów PPAR, rozyglitazonu (związku o potwierdzonej już skuteczności terapeutycznej w OUN w HD) spowodowała zwiększenie utleniania glukozy przyczyniając się tym samym do poprawy metabolizmu energetycznego oraz funkcji serca i mięśni szkieletowych mysiego modelu HD. Wyniki te sugerują, iż substancje modyfikujące utlenianie glukozy tj. agoniści PPAR mogą stanowić nowy



obiecujący kierunek leczenia miopatii towarzyszących HD. Zbadanie udziału glukozy w metabolizmie energetycznym serca było możliwe dzięki opracowaniu autorskiej metody oceny preferencji substratowej z wykorzystaniem stabilnych izotopomerów i spektrometrii mas. Metoda ta może znaleźć zastosowanie w badaniach *in vivo* oceniających wpływ terapii modyfikujących przemiany substratów energetycznych. Warto w tym miejscu podkreślić, że choroba Huntingtona jest nieuleczalną chorobą wieloukładową o skomplikowanej patofizjologii. Niestety, zarówno badania podstawowe jak i terapie HD będące obecnie na etapie badań klinicznych skupiają się głównie na badaniu ośrodkowego układu nerwowego, pomijając rolę zaburzeń towarzyszących neurodegeneracji tj. zaburzeń funkcji mięśni szkieletowych czy też serca, czego podjęła się Habilitantka zarówno w badaniach wskazanych w osiągnięciu habilitacyjnym, jak i w pozostałych prowadzonych badaniach.

Uzyskane wyniki badań mogą mieć ogromne znaczenie i potencjalne wykorzystanie w praktyce klinicznej. Przedstawione prace podkreślają istotność zaburzeń towarzyszących neurodegeneracji w patofizjologii choroby Huntingtona (HD), przedstawiając ją tym samym jako chorobę wieloukładową. Wyniki prezentowanych badań wpisują się w nurt sugerujący dualność mechanizmów prowadzących do zaburzeń metabolizmu energetycznego w HD – utratę fizjologicznych funkcji huntingtyny (HTT) oraz wewnątrzkomórkową akumulację agregatów jej zmodyfikowanej genetycznie formy (mHTT). Obecność zmian metabolizmu energetycznego w kardiomiocytach pozbawionych huntingtyny sugeruje iż podłożem ich zaburzeń w sercu jest utrata fizjologicznych funkcji HTT, zatem terapie mające na celu obniżenie wewnątrzkomórkowych ilości mHTT mogą nie być skuteczne w kardiomiopatii związanej w HD. Znaczące zmiany stężeń badanych w surowicy mysich modeli HD katabolitów nukleotydów (tj. inozyny, hipoksantyny, kwasu moczowego) w odpowiedzi na eksperymentalną terapię sugeruje ich użyteczność jako wskaźników skuteczności procedur mających na celu poprawę metabolizmu energetycznego komórki. Opracowana metoda oceny preferencji substratowej serca *in vivo* może być zastosowana nie tylko w badaniach podstawowych ale również w badaniach przedklinicznych oceniających wpływ eksperymentalnych terapii na przemiany energetyczne. Farmakologiczna optymalizacja udziału poszczególnych substratów w metabolizmie energetycznym serca i mięśni szkieletowych może stanowić interesujący cel terapeutyczny miopatii towarzyszących HD.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji stanowi spójny, precyzyjnie zaplanowany i przygotowany model badania. Uzyskane wyniki wnoszą bardzo istotny wkład naukowy w tematykę możliwości zastosowania w praktyce klinicznej. Osiągnięcie to w mojej ocenie stanowi indywidualny



wkład dr n. med. Marty Tomczyk, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w rozwój badań w zakresie nauk medycznych, a szczególnie cenne jest w tematyce roli zaburzeń przemian substratów energetycznych i metabolizmu energetycznego w dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca związanych z chorobą Huntingtona. Mogą prowadzić do opracowania technik analitycznych służących tym badaniom oraz zasugerowanie nowych strategii terapeutycznych.

B. Ocena istotnej aktywności naukowej

Na prawdziwe uznanie zasługuje dotychczasowy imponujący dorobek naukowy Habilitantki obejmujący znaczące publikacje naukowe oraz udział w wielu wartościowych projektach naukowych. Osiągnięcia te skupiają się wokół poniższych głównych tematów:

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

Wyniki badań w powyższej tematyce opublikowane w 6 pracach powstały w ramach realizacji 3 projektów badawczych w których Habilitantka uczestniczyła jako wykonawca:

- 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.
- Projekt OPUS finansowany przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Regulacja ekspresji ekto-5'-nukleotyduzy – zmiany w patologii i zastosowania w terapii”, okres trwania projektu: 2011 – 2014.
- Projekt TEAM finansowany przez: Fundację na rzecz Nauki Polskiej pt. „Nukleotydy w patologii, diagnostyce i terapii chorób serca”, okres trwania projektu: 2013 – 2015.

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

Wyniki badań zostały opublikowane w 4 pracach; powstały w ramach realizacji 2 projektów badawczych w których Habilitantka uczestniczyła jako wykonawca:

- Projekt HARMONIA finansowany przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Rewersja niewydolności serca podczas mechanicznego wspomaganie funkcji lewej komory – rola nukleotydów i przemian energetycznych w komórkach serca”, okres trwania projektu: 2017 – obecnie.
- Projekt OPUS finansowany przez Narodowe Centrum Nauki pt. „Adaptacje metabolizmu energetycznego miocytów serca w miażdżycy – znaczenie w patologii i strategiach terapeutycznych”, okres trwania projektu: 2017 – obecnie.



Na uwagę zasługuje również fakt, że wyniki badań powstały w efekcie odbycia 2 staży naukowych w Division of Genetics and Molecular Medicine, Kings College, Londyn, Wielka

Brytania (czerwiec 2014) oraz Jagiellońskim Centrum Rozwoju Leków (JCET), Kraków, (marzec 2015).

Efektom odbytych staży był opublikowanie prac współautorstwa Habilitantki, co dowodzi efektywnej mobilności naukowej.

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

Wyniki badań dotyczące powyższego projektu stały się podstawą do opublikowania 8 publikacji naukowych i powstały w ramach realizacji 2 projektów badawczych, w których dr n. med. Marta Tomczyk pełniła rolę kierownika:

- 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.
- 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.

Wartością dodaną jest fakt, że badania były realizowane we współpracy naukowej Habilitantki z 3 jednostkami naukowymi: tj. Department of Life Science, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania; Katedrą Biologii Molekularnej, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański oraz Department of Biochemistry, Institute of Chemistry, University of São Paulo.

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

Wyniki badań z tego zakresu przeprowadzone przez Habilitantkę zostały opublikowane w jednej pracy naukowej.

5. Rola przemian NAD⁺ w patologii chorób sercowo-naczyniowych oraz neurodegeneracyjnych.



Wyniki badań dotyczące powyższego zagadnienia dały podstawę do opublikowania 3 pełnotekstowych prac i powstały w ramach realizacji projektu badawczego, w którym Habilitantka uczestniczyła jako wykonawca:

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

6. Rola białka CD73 w wewnątrzkomórkowych przemianach witaminy B12.

Badania dotyczące powyższej tematyki są w trakcie realizacji w ramach kierowanego przez Habilitantkę projektu SONATA finansowanego 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.

Podsumowując, podjęta przez Kandydatkę tematyka badań stanowi bardzo istotny wkład w dotychczas niepoznany obszar nauk neurologicznych.

Całkowity dorobek naukowy mierzony wskaźnikiem Impact Factor uwzględniając prace stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego Kandydatki wynosi: 97.086. Całkowita punktacja MNiSW/MEiN z roku publikacji: 1440. Liczba cytowań według Web of Science 240; bez autocytowań 202. Liczba cytowań według Scopus 224; bez autocytowań 191. Indeks h według Web of Science 10; Indeks h według bazy Scopus 9.

3. Działalność dydaktyczno-organizacyjna

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

Habilitantka pełniła również opiekę nad młodą kadrą, będąc promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej, promotorem pracy magisterskiej, opiekunem studenckiego Naukowego Koła Biochemicznego działającego przy Katedrze i Zakładzie Biochemii, opiekunem praktyk zawodowych studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego oraz Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej realizowanych w Katedrze i Zakładzie Biochemii.



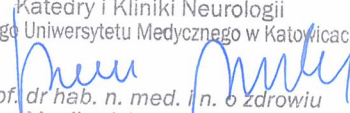
Dr n. med. Marta Tomczyk była zaangażowana w szereg inicjatyw Uczelni, gdzie mogła się wykazać umiejętnościami organizacyjnymi. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w lutym 2022 roku utworzyła oraz objęła kierownictwo nad Międzywydziałowym Laboratorium Badań in vivo w GUMed. Ośrodek ten ma na celu połączenie możliwości metodycznych i aparaturowych jednostek Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w celu wytworzenia atrakcyjnej i konkurencyjnej oferty dla podmiotów zewnętrznych, co pozwoliło na nawiązanie współpracy z ośrodkami naukowymi, jak i firmami z obszaru Life Science. Świadczy to dużej dojrzałości naukowej i organizacyjnej Kandydatki.

Habilitantka bierze udział w licznych konferencjach naukowych, popularyzuje naukę, pełni rolę recenzenta w czasopiśmie naukowych. Za swoją wybitną działalność naukową została uhonorowana wielokrotnie nagrodami JM Rektora GUMed.

Powyższa działalność dydaktyczno-organizacyjna Habilitantki jest imponująca i zasługuje na najwyższą ocenę.

4. Podsumowanie

Po dokładnym zapoznaniu się z dotychczasowym dorobkiem naukowym Kandydatki, szczególnie uwzględniając cykl czterech publikacji stanowiących podstawę do wnioskowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych oraz osiągnięciami naukowymi i organizacyjno-dydaktycznymi stwierdzam, że dr n. med. Marta Tomczyk spełnia kryteria ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust 1 pkt.2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z póź. zm.). Wniosuję do Rady Naukowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. med. Marty Tomczyk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w postępowaniu do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu
Monika Adamczyk-Sowa