

Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Neurologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Bartosz Karaszewski
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. (0 58) 584 48 20; fax. 058 584 48 33

Gdańsk, 27 kwietnia 2023 r.

Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Marty Tomczyk

Informacje o dotychczasowym przebiegu pracy zawodowej

Dr Marta Tomczyk jest obecnie adiunktem w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku. Jest związana z tą Katedrą i Zakładem od 2012 roku, początkowo jako wolontariusz i magistrant.

W 2014 roku uzyskała tytuł zawodowego magistra analityki medycznej na podstawie pracy magisterskiej „Analiza metabolomiczna serca z zastosowaniem stabilnych izotopomerów i spektroskopii mas”.

W 2019 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych nadanego przez Radę Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie dysertacji „Metabolizm nukleotydów i przemiany energetyczne w sercu w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona”.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą oceny **osiągnięcia naukowego** w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Marty Tomczyk jest jednotematyczny cykl czterech publikacji naukowych (4 prace oryginalne) pod tytułem: „**Zmiany preferencji substratowej jako cel terapeutyczny w miopatiach związanych z chorobą Huntingtona**”.

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 pathologie 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.**

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora przez Habilitantkę. Są one konsekwencją prac prowadzonych systematycznie przez wiele lat.

W powyższych pracach Koleżanka M. Tomczyk postanowiła ocenić rolę zaburzeń przemian substratów energetycznych i metabolizmu energetycznego w dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca związanych z chorobą Huntingtona, opracowanie technik analitycznych służących tym badaniom oraz zasugerowanie nowych strategii terapeutycznych.

W uzasadnieniu tematyki prac badawczych Habilitantka wskazuje, że choroba Huntingtona (HD) to dziedziczna choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego, która prowadzi do zaburzeń poznawczych, psychicznych i ruchowych. Genetyczną przyczyną HD jest występowanie wielokrotnych powtórzeń sekwencji nukleotydowej CAG w obrębie genu huntingtyny (HTT) zlokalizowanego na chromosomie 4, co skutkuje wydłużeniem odcinka poliglutaminowego w białku HTT. Patologiczne wydłużenie odcinka poliglutaminowego w eksonie 1 HTT prowadzi do powstania nierozpuszczalnych agregatów huntingtyny. Agregaty zmutowanej postaci HTT (mHTT) zidentyfikowano zarówno w mózgu, jak i tkankach obwodowych, np. w mięśniach szkieletowych.

Cele szczegółowe pracy obejmowały:

- Identyfikację roli huntingtyny w regulacji metabolizmu energetycznego kardiomiocytów,
- Analizę roli zaburzeń metabolizmu energetycznego w dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca w chorobie Huntingtona,
- Opracowanie metody analizy preferencji substratowej serca z wykorzystaniem stabilnych izotopów i spektrometrii mas,
- Analizę wpływu farmakologicznej modyfikacji preferencji substratowej na metabolizm energetyczny serca i mięśni szkieletowych w mysim modelu choroby Huntingtona.

Należy podkreślić, że badania przyczyn i konsekwencji chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, w których dochodzi do gromadzenia się patologicznych agregatów mHTT zarówno w OUN jak i tkankach pozamózgowych oraz kliniczne badania terapeutyczne u człowieka prowadzone są w nielicznych ośrodkach na świecie.

Praca podejmuje niesłychanie istotne, zarówno z punktu widzenia etiopatogenezy, jak i prognoz terapii zagadnienia związku huntingtyny w regulacji metabolizmu energetycznego

kardiomiocytów, roli zaburzeń metabolizmu energetycznego w dysfunkcji mięśni szkieletowych i serca w chorobie Huntingtona.

Temat wybrany przez dr Tomczyk podejmuje mało znane dotychczas zagadnienie, ale ma także walory pragmatyczne. W swojej pracy autorka koncentruje się bowiem również na opracowaniu metody analizy substratowej serca oraz wpływu farmakologicznej modyfikacji preferencji substratowej na metabolizm energetyczny serca i mięśni szkieletowych w mysim modelu choroby Huntingtona.

Autorka wskazuje, że:

Huntingtyna stanowi ważne wielofunkcyjne białko odgrywające istotną rolę nie tylko w utrzymaniu prawidłowej funkcji i metabolizmu komórek układu nerwowego, ale także komórek nieneuronalnych, w tym kardiomiocytów. Ponadto Habilitantka postuluje potencjalną przyczynę atrofii mięśni szkieletowych występującej u pacjentów z HD oraz ich zmniejszonej siły, jako efektów obecności agregatów mHTT w mięśniach.

Na podstawie wyników swoich badań wskazuje że jedną z przyczyn obserwowanych dysfunkcji mogą stanowić zaburzenia metabolizmu energetycznego spowodowanego przez wewnątrzkomórkową akumulację mHTT oraz dysfunkcję HTT. Autorka podkreśla istotność zaburzeń towarzyszących neurodegeneracji w patofizjologii HD, przedstawiając ją jako chorobę wieloukładową o złożonej patofizjologii znacznie wykraczającej poza układ nerwowy, jednocześnie sugerując, że to właśnie zaburzenia metabolizmu energetycznego mogą stanowić jedną z przyczyn dysfunkcji wielonarządowej u chorych z HD. Co więcej, wskazuje kierunek poszukiwań działań terapeutycznych, sugeruje interwencje mające na celu poprawę metabolizmu energetycznego przez zastosowanie na przykład agonistów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów, mogących prowadzić do poprawy funkcji układu nerwowego, mięśni szkieletowych oraz serca w HD.

We wcześniejszych badaniach własnych dotyczących analizy metabolizmu serca Habilitantka wykazała, że w kardiomiopatii towarzyszącej HD występuje zmniejszone utlenianie glukozy. Hipoteza dr Tomczyk, że zwiększenie zużycia glukozy w narządach dotkniętych HD może prowadzić do poprawy ich metabolizmu energetycznego, wydaje się więc w pełni uzasadniona. Opracowane przez Habilitantkę oryginalne metody pozwalające na szybkie analizy porównawcze zużycia glukozy i aminokwasów w sercu mysim, mają w mojej ocenie wysoki potencjał, aby znaleźć zastosowanie w ocenie wpływu terapii modyfikujące przemiany substratów energetycznych na preferencję substratową serca *in vivo*.

Dr Tomczyk oceniła również wpływ stosowania leku na funkcję i metabolizm energetyczny mięśni szkieletowych i serca w modelu mysim HD. Wykazała, że podanie rozyglitazonu, agonisty receptorów PPAR- γ , stosowanego klinicznie w celu zniesienia insulinooporności u chorych z cukrzycą typu 2, a także jako środek neuroprotekcyjny w HD, wiązało się ze zwiększonym utlenianiem glukozy w sercu i mięśniach szkieletowych w modelu mysim HD. Autorka równolegle zanotowała podwyższenie stężenia puli nukleotydów adeninowych oraz całkowitej puli fosfokreatyny i kreatyny zarówno w sercu jak i mięśniach szkieletowych, a także zmniejszenie stężenia katabolitów nukleotydów adeninowych w surowicy myszy traktowanych rozyglitazonem w odniesieniu do grupy

kontrolnej. Co więcej, rozyglitazon przyczynił się do poprawy siły mięśniowej oraz funkcji serca myszy.

W podsumowaniu osiągnięcia naukowego należy stwierdzić, że dr n. med. Marta Tomczyk wykazała ważną rolę huntingtyny w zachowaniu prawidłowej funkcji i metabolizmu energetycznego kardiomiocytów, zasugerowała dualność mechanizmów prowadzących do zaburzeń metabolizmu energetycznego w HD poprzez utratę fizjologicznych funkcji huntingtyny (HTT) oraz wewnątrzkomórkową akumulację agregatów jej zmutowanej genetycznie formy (mHTT), jako zasadę ogólną, a bardziej specyficzniej, że podłożem zmian metabolizmu energetycznego w kardiomiocytach pozbawionych HTT jest utrata fizjologicznych funkcji HTT, zatem terapie mające na celu obniżenie wewnątrzkomórkowej puli mHTT mogą być nie skuteczne w kardiomiopatii związanej z HD.

Habilitantka wykazała znaczące zmiany stężeń w surowicy mysich modeli HD wybranych katabolitów nukleotydów w odpowiedzi na eksperymentalną terapię, co istotnie sugeruje ich użyteczność kliniczną. Opracowała metodę oceny preferencji substratowej serca *in vivo*, która może być zastosowana nie tylko w badaniach podstawowych, ale również w badaniach przedklinicznych. Zdaniem Habilitantki daje to szansę na farmakologiczną optymalizację metabolizmu energetycznego serca i mięśni szkieletowych, co może stanowić interesujący cel terapeutyczny miopatii towarzyszących HD”.

Praca została wykonana z zasadami samodzielnego projektu naukowego, z zastosowaniem kompleksowej baterii badawczej, a zaprezentowane z niej wnioski pozwalają na lepsze zrozumienie procesów zwyrodnieniowych w kardiomiocytach, w których dochodzi do odkładania się mHTT.

Stwierdzam, że cykl prac dr Marty Tomczyk spełnia warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85, 374, 695, 875, 1086) wymagane do uznania go za osiągnięcie naukowe.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Do czasu sporządzenia dokumentacji w postępowaniu habilitacyjnym, na dorobek publikacyjny Koleżanki Marty Tomczyk oprócz prac wymienionych powyżej składają się:

- 22 oryginalne pełnotekstowe prace z listy MNiSW, z czego 11 prac powstało przed uzyskaniem stopnia doktora;
- 2 prace poglądowe z listy MNiSW, z czego 1 powstała przed uzyskaniem stopnia doktora;

Habilitantka jest pierwszym autorem w 9 wyżej wymienionych pracach.

Łączna punktacja MNiSW pełnotekstowych prac, do czasu złożenia dokumentacji, wynosi 1050 pkt., a sumaryczny IF – 76.182 pkt, z czego łączna punktacja po doktoracie wynosi 690 pkt. MNiSW, a IF - 40.188 pkt.

Prace, w których Habilitantka jest autorem lub współautorem, do dnia złożenia wniosku (07.09.2022 r.), były cytowane wg bazy Web of Science 240 razy (202 razy bez autocytowań), wg bazy Scopus 224 razy (191 razy bez autocytowań).

Indeks h wynosił 10 wg bazy Web of Science, a 9 wg bazy Scopus.

Od roku 2016 Habilitantka była lub jest kierownikiem 5 projektów badawczych:

- 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” ,

- zadanie badawcze dla młodych naukowców GUMed finansowanego przez MNiSW pt. „Rola zaburzeń metabolizmu nukleotydów i przemian energetycznych serca oraz mięśni szkieletowych w patologii płasawicy Huntingtona” ,

- zadanie badawcze dla młodych naukowców GUMed finansowane przez MNiSW pt. „Rola ekto-5'- nukleotydazy w regulacji enzymów zależnych od kobalaminy” ,

- projekt Młody Twórca Nauki, finansowany przez Inicjatywę Doskonałości – Uczelni Badawczej (IDUB) GUMed pt. „Dysfunkcja CD73/ekto-5'-nukleotydazy i spowodowane tym zaburzenia wewnątrzkomórkowego metabolizmu witaminy B12 jako mechanizm niedokrwistości” ,

- 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” .

Brała też udział w licznych projektach naukowych jako wykonawca.

Jednocześnie dr n. med. M. Tomczyk w ramach swojej działalności naukowej współpracowała, bądź nadal współpracuje z kilkoma ośrodkami:

- **Division of Genetics and Molecular Medicine, Kings College, Londyn, Wielka Brytania** - w ramach współpracy powstała publikacja dotycząca fundamentalnego znaczenia przemian energetycznych i metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych mysich modeli HD,

- **Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET), Kraków, Polska** - w ramach współpracy powstały prace na temat metabolizmu energetycznego serca w mysich modelach dyslipidemii oraz hipertrofii serca,

- **Department of Biochemistry, Institute of Chemistry, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazylia** – w ramach współpracy powstały publikacje nt. roli zaburzeń metabolizmu energetycznego w miopatiach związanych z HD,

- **Katedra Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego** – w ramach współpracy powstały prace oceniające regulację przemian substratów energetycznych mające na celu poszukiwanie nowych terapii miopatii towarzyszących HD. Obiektem badań stał się rozyglitazon, agonista receptorów PPAR- γ , którego zastosowanie wiązało się z pozytywnym

efektem dla zachowania funkcji i metabolizmu energetycznego serca i mięśni szkieletowych mysiego modelu HD.

Dodatkowo dr Maria Tomczyk prowadzi również badania eksperymentalne identyfikujące rolę białka CD73 w wewnątrzkomórkowych przemianach witaminy B12.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę

Dr n. med. Marta Tomczyk już od czasu studiów (lata 2012-2014) była zaangażowana w działalność organizacyjną Uczelni jako przewodnicząca Studenckiego Biochemicznego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed. W następnych latach uczestniczyła w organizacji konferencji naukowych. Pełniła opiekę merytoryczną nad członkami Studenckiego Naukowego Koła Biochemicznego działającego przy Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed.

Prowadziła szereg zajęć dydaktycznych (seminaria, ćwiczenia, laboratoria) z biochemii dla studentów kierunku lekarskiego polsko- i anglojęzycznego oraz kierunku lekarsko-dentystycznego GUMed od roku 2014.

Była promotorem pomocniczym pracy doktorskiej oraz drugim promotorem pracy magisterskiej. Pełniła obowiązki opiekuna praktyk zawodowych studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego oraz Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej realizowanych w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed.

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. Efektem działalności we wspomnianym obszarze była m.in. organizacja webinaru pt. „Badania in vivo w GUMed-poznajmy się!”, a także organizacja cyklu webinarów pt. „Badania in vivo i in vitro oczami zespołu V i IX w POB 3 – cykl spotkań o współpracach wewnątrz- i międzyuczelnianych”, mających na celu popularyzację badań naukowych in vivo prowadzonych w GUMed, a także nawiązanie nowych kontaktów naukowych pomiędzy trójmiejskimi jak i krajowymi jednostkami naukowymi.

W lutym 2022 roku utworzyła oraz objęła kierownictwo nad Międzywydziałowym Laboratorium Badań in vivo w GUMed. Jednostka ta ma na celu połączenie możliwości metodycznych i aparaturowych jednostek Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w celu wytworzenia atrakcyjnej i konkurencyjnej oferty dla podmiotów zewnętrznych. Interdyscyplinarność, doświadczenie naukowe badaczy tworzących jednostkę oraz otwartość na współpracę komercyjną jak i niekomercyjną, pozwoliły już na nawiązanie przez jednostkę nowych współprac z ośrodkami naukowymi jak i firmami z obszaru Life Science.

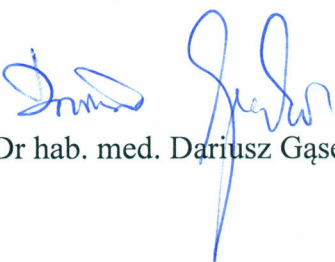
Habilitantka brała udział w organizacji i uczestniczyła w I Ogólnopolskim Dniu Diagnostyki Laboratoryjnego w Gdańsku (kwiecień 2012 roku), w organizacji XV Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Biochemicznej „Superhelisa 2018” (organizowanym przez Katedrę i Zakład Biochemii GUMed) (maj 2018 roku), zorganizowała webinar on-line „Badania in vivo w GUMed-poznajmy się!” oraz wygłosiła wykład pt. „Myszkowanie” w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych. Modele badawcze dostępne w Katedrze i Zakładzie Biochemii” (październik 2021 r.).

Dr med. Marta Tomczyk jest edytorem gościnnym w wydaniu specjalnym pt. "Hunting of the Huntington's disease" czasopisma Metabolites, recenzentem w licznych czasopismach: Biomedicines, Biomolecules, Brain sciences, Cells, International journal of molecular sciences, Journal of personalized medicine, International journal of environmental research and public health, Life, Metabolites, Nutrients, Metabolic Brain Disease.

Ponadto jest laureatką wielu nagród Rektora GUMed za działalność naukową i dydaktyczną.

W **podsumowaniu** opinii uważam, że osiągnięcia zawodowe, dorobek naukowy, dydaktyczny a także osiągnięcia naukowe kwalifikują dr n. Martę Tomczyk do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Niezwykle cenne są prace wynikające z udziału w międzydyscyplinarnych projektach badawczych oraz wdrożeniowych pracach naukowo-badawczych. Dorobek naukowy dr Marty Tomczyk świadczy o jej wnikliwości, a także o zdolności do inicjowania oraz koordynowania współpracy naukowej.

W związku z powyższym z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku z prośbą o dopuszczenie Pani dr n. med. Marty Tomczyk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Dr hab. med. Dariusz Gąsecki