



**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk**

**Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału**  
**Dr hab. Agata Adamczyk prof. IMDIK PAN**  
Tel: (48 22) 608 65 72  
Fax: (48 22) 608 66 13  
e-mail: aadamczyk@imdik.pan.pl

15.04.2018

**O C E N A**

**dorobku naukowego oraz zestawu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe**

**p.t. "Wpływ myriocinu (farmakologicznego inhibitora palmitylotransferazy serynowej) na metabolizm lipidów i aktywność sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w chorobach metabolicznych"**

**dr n. med. Krzysztofa Kurka**

**Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Dr n. med. Krzysztof Kurek ukończył Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i uzyskał dyplom lekarza. Po ukończeniu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2008 roku rozpoczął pracę w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych. W 2012 roku uzyskał tytuł Doktora Nauk Medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Wpływ hamowania syntezy *de novo* ceramidu na aktywność sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów i metabolizm lipidów w wątrobie". W 2015 roku uzyskał specjalizację w dziedzinie Chorób Wewnętrznych, a w 2016 roku rozpoczął szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie Gastroenterologii. Posiada dziesięcioletnie doświadczenie w zakresie diagnostycznej i terapeutycznej endoskopii przewodu pokarmowego, zdobyte podczas pracy w Klinice, jak również podczas krajowych i zagranicznych szkoleń m.in. w Rzymie, Brukseli, Pradze, Warszawie, Szczecinie i Katowicach, potwierdzone Dyplomem

Umiejętności Wykonywania Badań Endoskopowych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

### **1. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych Habilitanta**

Jak wykazano w przedłożonej mi do oceny analizie bibliometrycznej dorobek naukowy Habilitanta obejmuje 16 artykułów opublikowanych w anglojęzycznych czasopismach indeksowanych w bazie ISI Web of Science posiadających „impact factor”. W 5 pracach dr Kurek jest pierwszym autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych prac wynosi 54,510 (punktacja KBN/MNiSW=430). Habilitant opublikował również 5 opisów przypadków w czasopismach bez „impact factor” (punktacja KBN/MNiSW=367,68). Prace pogładowe w dorobku Habilitanta to 5 prac pogładowych w czasopismach z „impact factor”(punktacja KBN/MNiSW=84) oraz 11 prac pogładowych w czasopismach bez „impact factor”(punktacja KBN/MNiSW=37). Jest również autorem jednego rozdziału w podręczniku w języku polskim oraz 28 komunikatów zjazdowych. Łączna liczba cytowań (wg bazy ISI Web of Science) wynosi 124 (wg Core Collection) lub 136 (wg All Databases), nie podano czy są to dane bez autocytowań, zaś indeks Hirscha = 7. Łączna punktacja IF wynosi 59,467, punkty KBN/MNiSW = 597. Wykazując udział w realizacji projektów badawczych Habilitant wskazał udział w charakterze kierownika i głównego wykonawcy w 3 projektach badawczych oraz jako współwykonawca w 16 projektach. Jest to imponująca liczba, niestety nigdzie nie podano źródła finansowania i czasu realizacji, w jakich konkursach Habilitant zdobywał finansowanie na realizację projektów, czy były to konkursy ogłaszane przez NCN, NCBiR, czy finansowanie pochodziło z innych źródeł. Doświadczenie zdobyte w kraju i za granicą Habilitanta polegało na wielokrotnym wygłaszaniu wykładów w ramach konferencji krajowych i zagranicznych dotyczących gastroenterologii i endoskopii przewodu pokarmowego. Habilitant odbył również kilka kursów doskonalących w zakresie gastroenterologii i endoskopii przewodu pokarmowego. W 2015 roku uzyskał uprawnienia do samodzielnego wykonywania badań endoskopowych górnego i

dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Działalność ekspercka Kandydata do chwili obecnej sprowadzała się wyłącznie do roli Edytora – Guest Editor w numerze specjalnym czasopisma *Journal o Diabetes Research*.

### 1.1. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr Kurek przedstawił cykl 4 prac zatytułowany „*Wpływ myriocinu (farmakologicznego inhibitora palmitylotransferazy serynowej) na metabolizm lipidów i aktywność sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w chorobach metabolicznych*”.

Jak podaje Autor, jego wkład w publikacjach stanowiących osiągnięcie był znaczący i wiodący, wynosi ponad 60% (60-75%). We wszystkich 4 pracach jest pierwszym autorem. Prace opublikowane są w uznanych czasopismach specjalistycznych, co świadczy o wysokim poziomie przedstawionych prac. Łączny IF prac tego cyklu wynosi 10,224, a łączna suma punktów MNiSW wynosi 105.

Wspólnym zagadnieniem przedstawianym w osiągnięciu jest zbadanie zmian w sfingomielinowym szlaku transmisji sygnałów oraz znaczenia ceramidu w patogenezie chorób metabolicznych. Dane literaturowe wskazują, że bioaktywne lipidy - sfingolipidy, pełnią istotną rolę w procesach przekazywania sygnałów i są przedmiotem zainteresowań badaczy w ciągu ostatnich dwóch dekad. Ceramidy stanowią centralne miejsce w metabolizmie sfingolipidów i biorą udział w regulacji takich procesów komórkowych jak: proliferacja i różnicowanie, wzrost, starzenie się oraz śmierć komórki. Ceramid może ulegać fosforylacji z wytworzeniem ceramido-1-fosforanu (C1P) lub też może być przekształcany przy udziale ceramidazy do sfingozyny, która ulega fosforylacji przez kinazy sfingozyny typu 1 i 2 do sfingozyno-1-fosforanu (S1P). Jak wykazały dotychczasowe badania, istnienie ścieżki, której metabolity mają przeciwstawne pro- i anty-apoptotyczne działanie (ceramid/S1P) sugeruje, iż zachwianie jej regulacji może mieć niezwykle istotne znaczenie w wielu procesach patologicznych. Wobec powyższego badania Habilitanta, które złożyły się na osiągnięcie naukowe są niezwykle istotne i mogą przyczynić się

do opracowania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu otyłości oraz cukrzycy. Celem szczegółowym badań dr Kurka była ocena wpływu myriocinu na metabolizm lipidów u szczurów z zaburzeniami metabolicznymi. W pierwszej pracy Autor wykazał, że inhibitor syntezy ceramidu *de novo* – myriocin redukuje gromadzenie się w wątrobie szczurów z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*) hepatotoksycznych lipidów. Wykazano u tych zwierząt obniżenie poziomu ceramidu, DAG oraz TG, a także spadek masy ciała i poprawę homeostazy glukozy. Badania te są niezwykle istotne dla zrozumienia patomechanizmu choroby oraz sugerują, że myriocin może mieć zastosowanie w leczeniu i progresji NAFLD. Kontynuując badania Habilitant konsekwentnie analizował wpływ myriocinu na metabolizm lipidów w wątrobie w przebiegu cukrzycy typu 1. Podobnie jak w przypadku zwierząt NAFLD z dietą wysokotłuszczową również u szczurów z indukowaną cukrzycą typu 1 Autor wykazał korzystny wpływ myriocinu na homeostazę glukozy. Na szczególną uwagę zasługują badania, w których wykazano, że myriocin obniża u zwierząt z cukrzycą stężenie ceramidu oraz zwiększa poziom protekcyjnego S1P, a także poziom ufosforylowanej formy pro-życiowej kinazy Akt w wątrobie, co przyczynia się do poprawy insulinowrażliwości tego narządu. Szczególnie ważne są badania zaprezentowane w pracy dotyczącej wpływu myriocinu na metabolizm lipidów w mięśniach szkieletowych u szczurów otyłych. Protekcyjne znaczenie myriocinu wykazano wyłącznie w mięśniu płaszczkowatym i czerwonych włóknach mięśnia brzuchatego łydki bez zmian we włóknach białych mięśnia brzuchatego łydki. Przeprowadzone badania wyjaśniają również mechanizmy rządzące przemianami sfingolipidów u szczurów z otyłością. Wykazano bowiem, że u zwierząt na diecie bogatotłuszczowej nie zmienia się stężenie sfingomieliny (SM), co wskazuje, że za rozwój insulinooporności mięśni szkieletowych odpowiada głównie ceramid syntetyzowany w komórce *de novo*, a nie uzyskiwany w wyniku hydrolizy SM. Ostatnia praca Habilitanta jest kontynuacją badań i dotyczy analizy wpływu myriocinu na metabolizm lipidów

w mięśniach szkieletowych u szczurów z cukrzycą typu 1. Podobnie jak w poprzednich pracach wykazano, że farmakologiczne zahamowanie syntezy *de novo* ceramidu prowadzi do zmniejszenia akumulacji związków lipidowych w miocytach, co prowadzi do poprawy insulinowrażliwości mięśni szkieletowych w przebiegu cukrzycy typu 1. Badania, które złożyły się na 4 prace stanowiące osiągnięcie naukowe Habilitanta sugerują, że inhibitor syntezy ceramidu – myriocin poprzez zmniejszenie insulinooporności wątroby i mięśni szkieletowych może być wykorzystany w terapii chorób metabolicznych.

### 1.2. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych Habilitanta

Poza osiągnięciem habilitacyjnym dr Kurek jest autorem lub współautorem 12 publikacji oryginalnych opublikowanych w uznanych międzynarodowych czasopismach specjalistycznych, m.in. w *Journal of Cellular Physiology*, *Cellular Physiology and Biochemistry*, *Liver International*, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. W publikacjach tych Autor zasadniczo zajmował się metabolizmem lipidów ze szczególnym uwzględnieniem sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów. Zatem badania te są ściśle związane z tematyką osiągnięcia naukowego oraz są kontynuacją badań prowadzonych przed uzyskaniem stopnia doktora. Wskazuje to na skoncentrowanie badacza na jednym zagadnieniu dotyczącym metabolizmu sfingolipidów. Badania Habilitanta wskazują na istotne znaczenie sfingolipidów nie tylko w otyłości i cukrzycy, ale również na ich istotną rolę w funkcji mózgu. Na szczególną uwagę zasługuje praca, (*FEBS J.* 2012 Jun;279(11):1943-52. *Ceramide profiles in the brain of rats with diabetes induced by streptozotocin*), w której wprawdzie wkład Habilitanta jest niewielki ponieważ stanowi tylko 20%, ale wskazuje na ogromną dojrzałość naukową Kandydata oraz rozszerzanie zainteresowań poza problematykę chorób metabolicznych. W pracy wykazano po raz pierwszy akumulację ceramidów w mózgu w warunkach hiperglikemicznych. Autorzy sugerują, że zwiększony poziom ceramidów w mózgu jest spowodowany ich transportem do OUN poprzez uszkodzenie BBB, syntezę *de novo* lub degradację SM. Badania sugerują, że ceramidy są jednym z mediatorów zmian w mózgu

indukowanych cukrzycą. W pozostałych pracach Habilitant zajmował się metabolizmem sfingolipidów w mięśniu sercowym, w przebiegu nadczynności tarczycy oraz w chorobach jelita grubego. Na uwagę zasługuje fakt licznej współpracy dr Kurka z ośrodkami wewnątrz Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, co wzbogaca jego możliwości metodyczne i umożliwia szersze spojrzenie na zagadnienie badawcze. Prace Habilitanta są wieloautorskie, badania prowadzono głównie we współpracy z naukowcami z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Nie wykazano współpracy z ośrodkami zagranicznymi, co może być w przyszłości pewnym utrudnieniem w dynamicznym rozwoju kariery naukowej Habilitanta.

## **2. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej Habilitanta**

Analiza dorobku naukowego Habilitanta wskazuje na jego znaczne zaangażowanie w działalność dydaktyczną poza pracą badawczą. Jak wykazano w Autoreferacie Habilitant prowadził zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz Wydziału Farmaceutycznego. Ponadto, dr Kurek jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim doktoranta na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Dr Kurek wykazał się szeroką działalnością organizacyjną oraz zawodową związaną z posiadaną specjalizacją lekarską. Ponadto, jest członkiem kilku towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Fizjologii, Towarzystwa Internistów Polskich oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Na podstawie danych przedstawionych w Autoreferacie stwierdzam, że współpraca międzynarodowa nie jest istotnym elementem ścieżki kariery Habilitanta.

## **3. Podsumowanie**

Dr Krzysztof Kurek jest doświadczanym i cenionym oraz uznanym specjalistą w zakresie gastroenterologii, a szczególnie znaczenia metabolizmu sfingolipidów w chorobach metabolicznych. Przedstawione osiągnięcia habilitacyjne wnoszą



nową wiedzę dotyczącą roli ceramidu oraz metabolizmu sfingolipidów w przebiegu chorób metabolicznych. Dorobek naukowy Habilitanta zawiera wiele cennych publikacji, które podobnie jak osiągnięcie habilitacyjne stanowią twórczy wkład do zrozumienia patomechanizmu cukrzycy i innych chorób metabolicznych. Zwracam się więc do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o prowadzenie dalszego postępowania w sprawie nadania dr n. med. Krzysztofowi Kurkowi stopnia doktora habilitowanego.

Warszawa, 15. 04. 2018

*Agata Adamczyk*