

Kraków 31 grudnia 2013



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja członka komisji habilitacyjnej

dotycząca osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej

doktora nauk medycznych Mariusza Kuźmickiego

starszego asystenta w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej

Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika

Chorób Metabolicznych

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr med. Mariusz Kuźmicki jest lekarzem medycyny, absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Dyplom otrzymał w roku 2001, w tym samym roku rozpoczął odbywanie lekarskiego stażu podyplomowego. Przez cały dotychczasowy przebieg kariery naukowej i zawodowej związany jest z Uniwersytetem Medycznym oraz Uniwersyteckim Szpitalem Klinicznym w Białymstoku. W latach 2001 – 2009 był zatrudniony na etacie asystenta w tamtejszej Klinice Ginekologii, a następnie na etacie starszego asystenta w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej. W okresie lat 2003-2007 był studentem na Studiach Doktoranckich III stopnia UM w Białymstoku.

Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w roku 2007, tytuł obronionej rozprawy doktorskiej brzmiał: „Ocena roli interleukiny 6 (IL-6) i rezystyny w patogenezie cukrzycy ciężowej”.

PL 31-501 Kraków

ul. Kopernika 15

tel. +48 12 424 83 31

+48 12 424 83 01

+48 12 424 83 00

fax +48 12 421 97 86

metabol@cm-uj.krakow

metabol.cm-uj.krakow.pl

Równoległe z rozwojem naukowym dr Kuźnicki doskonalił swoje lekarskie kompetencje zawodowe, co udokumentowane zostało otrzymaniem specjalizacji z zakresu ginekologii i położnictwa (rok 2009) oraz otwarciem specjalizacji z ginekologii onkologicznej (2012).

Habilitant odbywał także krótkoterminowe staże zawodowe zagranicą; zdobyte w trakcie nich kompetencje i umiejętności zostały także wykorzystane w jego pracy naukowej. W roku 2010 dr Kuźmicki odbył szkolenie z laparoskopii operacyjnej, głównie w zakresie technik pozaotrzewnowej limfadenektomii, w Klinice Onkologii Chirurgicznej w Tuluzie, Francja. W kolejnym roku podnosił swoje kwalifikacje z technik laparoskopowych usuwania mięśniaków macicy i całkowitej histerektomii w Klinice Ginekologii Szpitala Uniwersyteckiego Ulleval w Oslo w Norwegii. W tymże samym roku 2011 odbył na Uniwersytecie w Strasburgu (Francja) kurs „Zaawansowane techniki endoskopowe w ginekologii”.

Ocena osiągnięcia naukowego pod tytułem „Rola adipokin i mediatorów procesu zapalnego w patogenezie cukrzycy ciążowej”

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr med. Mariusza Kuźmickiego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest jednotematycznym cyklem pięciu publikacji oryginalnych; w każdej z nich kandydat jest pierwszym autorem. Wszystkie one są związane z badaniami naukowymi – laboratoryjnymi i klinicznymi – mającymi na celu pogłębienie wiedzy na temat procesów związanych z rozwojem cukrzycy ciążowej (*Gestational Diabetes Mellitus – GDM*) ze szczególnym uwzględnieniem roli tkanki tłuszczowej oraz procesów zapalnych.

GDM stanowi duży problem kliniczny, organizacyjny i finansowy na całym świecie. Ocenia się, że w wielu rozwiniętych cywilizacyjnie krajach może dotyczyć około 10% wszystkich ciąż. U jej podłoża leżą czynniki genetyczne i środowiskowe. Rosnąca chorobowość z powodu GDM wiąże się z głównie z narastającą epidemią otyłości dotykającą także kobiet i coraz

później podejmowaną przez nie decyzją o macierzyństwie. Poznanie procesów wiodących do GDM może mieć potencjalnie duże znaczenie dla profilaktyki i leczenia tej jednostki chorobowej, która niesie ze sobą szereg zagrożeń dla zdrowia matki dziecka. W patogenezie GDM decydującą rolę odgrywają dwa filary patofizjologiczne – defekt wydzielania insuliny oraz narastająca w trakcie ciąży oporność na insulinę. Mimo dużego postępu, który dokonał się w poznaniu szczegółów procesów wiodących do GDM, wiedza na ten temat jest ciągle dalece niepełna. W ostatnim okresie szczególnie duże nadzieje wiąże się z badaniami nad subklinicznym stanem zapalnym, uwarunkowanym między innymi wzmożonym wydzielaniem prozapalnych cytokin przez tkankę tłuszczową i łożysko. W ten kontekst wysiłków związanych z poznaniem patogenezy GDM wpisuje się osiągnięcie naukowe oraz znacząca część dorobku badawczego dr med. Mariusza Kuźnickiego.

W przedstawionym do oceny cyklu publikacji kandydat wraz z zespołem współpracowników postawił sobie cel ogólny badań, jakim była analiza stężeń wybranych adipokin i mediatorów stanu zapalnego oraz ekspresji ich mRNA w tkance tłuszczowej, łożysku i komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej uzyskanych od kobiet z GDM i w grupie bez zaburzeń tolerancji glukozy w ciąży. Badania przeprowadzone przez habilitanta zostały zaprezentowane w postaci pięciu prac oryginalnych; każda z nich opublikowana w międzynarodowym piśmie naukowym posiadającym *Impact Factor*. Pierwszy z artykułów *“Circulating pro-and anti-inflammatory cytokines in Polish Women with gestational diabetes”* ukazał się w piśmie *Hormone and Metabolic Research* w roku 2008 (*Impact Factor* 2.7). Celem szczegółowym w tej publikacji było porównania stężenia białka C-reaktywnego oraz interleukin IL-6, IL-8, IL-18 i IL-10 u kobiet z GDM oraz w grupie kontrolnej. Pacjentki z GDM cechowały się wyższym stężeniem CRP i prozapalnych IL-6, IL-8 i IL-18 oraz niższym stężeniem przeciwzapalnej IL-10. Stężenie CRP oraz cytokin prozapalnych w surowicy

korelowały dodatnio z poziomem insulinooporności wyrażonym wskaźnikiem HOMA-IR; w przypadku IL-10 korelacja ta miała charakter ujemny. Ponadto stężenie IL-6 i IL-8 w surowicy dodatnio korelowało z stężeniem glukozy. Kontynuacją omawianych badań była druga publikacja oryginalna przedstawiona w cyklu „*Retinol-binding protein 4 in adipose and placental tissue of women with gestational diabetes*”, która ukazała się w roku 2011 w piśmie *Gynecological Endocrinology* (Impact Factor 1.58). Głównym celem szczegółowym tej części recenzowanego osiągnięcia było porównania stężenia krążącego białka RBP-4 (*retinol-binding protein 4*) oraz jego ekspresji w tkance tłuszczowej i łożysku u kobiet z GDM z prawidłową glikemią. RBP-4 należy do grupy mediatorów subklinicznego stanu zapalnego; pierwotnie zostało opisane jako białko transportujące witaminę A, obecnie coraz większą wagę przywiązuje się do jego roli jako adipokiny o niekorzystnym działaniu metabolicznym. W badaniach dr Mariusza Kuźmickiego wykazano większe stężenie RBP-4 u pacjentek z GDM oraz większą ekspresję kodującego go genu w podskórnej tkance tłuszczowej w porównaniu z grupą kontrolną. W pracy nie udało się natomiast wykazać związku pomiędzy stężeniem i ekspresją RBP-4 a opornością na insulinę. Opisano natomiast korelację pomiędzy ekspresją RBP-4 i transportera glukozy GLUT4 w badanych tkankach. Trzecim artykułem oryginalnym w ocenianym cyklu jest „*The expression of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) in fat and placental tissue from women with gestational diabetes*”. Ukazał się on w roku 2011 w piśmie *Diabetes Research and Clinical Practice* (Impact Factor 2.754). Cele szczegółowe tej publikacji dotyczyły oceny ekspresji genu TCF7L2 w tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej oraz w łożysku u kobiet z GDM i w grupie porównawczej. TCF7L2 jest czynnikiem transkrypcyjnym, którego związek z cukrzycą typu 2 oraz GDM został wykazany w szeregu populacjach. Udowodniono, że mechanizm działania tego genu w patogenezie wymienionych jednostek chorobowych wiąże się głównie z wpływem na sekrecję insuliny. Co

ciekawe, białko TCF7L2 jest także jednym z głównych przekaźników szlaku WNT/beta-
katenuina odgrywającym kluczową rolę w różnicowaniu adipocytów. W swojej pracy
oryginalnej habilitant opisał dwukrotnie niższą ekspresję mRNA TCF7L2 w trzewnej tkance
tłuszczowej pobranej od kobiet z GDM, aczkolwiek różnica ta straciła swoją znamienność po
uwzględnieniu korekty na masę ciała. Inne interesujące wątki badawcze w omawianej
publikacji dotyczą podwyższonej ekspresji mRNA TNF-alfa w trzewnej tkance tłuszczowej
oraz obniżonego poziomu krążącej adiponektyny u kobiet z GDM. Czwarta z prac
oryginalnych omawianego cyklu *“The expression of suppressor of cytokine signaling 1 and 3
in fat and placental tissue from women with gestational diabetes”* została opublikowana w
Gynecological Endocrinology w roku 2012 (Impact Factor 1.581). Białka SOCS (*suppressors of
cytokine signalling*) hamują zwrotnie szlaki sygnałowe szeregu cytokin, czynników
wzrostowych i innych białek. W omawianym artykule oryginalnym dr Kuźmicki wraz ze
współpracownikami dokonał analizy ekspresji mRNA SOCS1 i SOCS3 w podskórnej i trzewnej
tkance tłuszczowej oraz łożysku pacjentek z GDM. Nie udało się wykazać istotnych różnic
między GDM a grupą zdrowych kobiet. Opisano natomiast znamiennej korelację pomiędzy
ekspresją mRNA SOCS3 i mRNA IL-6 w trzewnej tkance tłuszczowej. Ekspresja IL-8 stanowiła
ważny czynnik związany z ekspresją SOCS1 mierzona poziomem mRNA. Ostatnia praca
recenzowanego cyklu ukazała się w czołowym piśmie endokrynologicznym naszego
kontynentu *European Journal of Endocrinology* w roku 2013. Jej tytuł to *„The expression of
genes involved in NF-κB activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with
gestational diabetes”*. (Impact Factor 3.423). Celem tej publikacji była ocena ekspresji genów
w związanych z aktywacją czynnika NF-κB w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u
kobiet z GDM i w grupie kontrolnej. Hipoteza badawcza związana była z wcześniej
opublikowanymi danymi naukowymi sugerującymi, że źródłem mediatorów biorących udział

w rozwoju subklinicznego stanu zapalnego i insulinooporności mogą być także jednojądrzaste komórki krwi obwodowej. Aktywacja w tych komórkach pod wpływem szeregu bodźców humoralnych czynnika jądrowego NF- κ B przekazuje sygnał bezpośrednio do jądra komórkowego i aktywuje transkrypcję wielu genów, do których należą prozapalne cytokiny, chemokiny i czynniki adhezyjne. W recenzowanej pracy autor wykazał zwiększoną ekspresję genów TLR2, TLR4, STAT1 i CX3CL1 oraz obniżoną ekspresję TNFRSF1A, PPAR γ i STAT3 w komórkach mononuklearnych krwi obwodowej u pacjentek z GDM w porównaniu do kobiet w ciąży fizjologicznej. Udowodniono także, że wysokie stężenia glukozy zwiększają istotnie ekspresję TLR2 i TLR4 w ludzkich monocytach, natomiast insulina wywiera działanie przeciwstawne. Wspomniane geny kodują receptory oraz aktywatory transkrypcji modyfikujące aktywację NF- κ B. W podsumowaniu autor stwierdza, że zwiększona ekspresja niektórych ze wspomnianych genów może stanowić marker rozwoju GDM.

Przedstawione osiągnięcie naukowe w całości oceniam bardzo wysoko. Ma ono wyraźne cechy nowatorskie i oryginalne cechujące się dużym potencjałem klinicznego zastosowania w przyszłości. Wyniki omawianych pięciu publikacji, w których dr Mariusz Kuźmicki jest pierwszym autorem, rzucają nowe światło na patogenezę GDM. Znacząca ranga czasopism, w których zostały opublikowane, wymagające procesy recenzji, przez które te teksty przeszły przed wydrukowaniem, stanowią dodatkowy dowód ich znaczenia naukowego. Tak jak w przypadku każdego dzieła naukowego, także w omawianym cyklu prac można znaleźć słabsze punkty. Jest nim na przykład stosunkowo niewielka liczba włączonych do badań kobiet. Wspomina o tym zresztą w poszczególnych pracach sam kandydat. Niektóre wnioski powinny być chyba postawione bardziej ostrożnie. Na przykład, kiedy mowa jest o tym, że „obniżona ekspresja TCF7L2 i adiponektyny oraz podwyższona ekspresja TNF- α i IL-8 przyczyniają się do nieprawidłowej funkcji tkanki tłuszczowej i rozwoju stanu zapalnego u

pacjentek z cukrzycą ciążową”, warto pamiętać, że opisane znamienności mają jedynie związek statystyczny a nie przyczynowo-skutkowy – to wymagałoby dalszych badań. Można mieć także zastrzeżenie dotyczące niektórych analiz regresji liniowej wieloczynnikowej. Uważam, że badane stężenia białek lub ekspresji genów powinny być traktowane raczej jako zmienne niezależne wpływające na zależne fenotypy związane z GDM, na przykład oporność na insulinę lub też poziom glukozy. Dotyczy to na przykład badanych interleukin w pierwszej pracy oryginalnej w recenzowanym cyklu. Jako recenzentowi brakowało mi także choćby wspomnienia, że TCF7L2 jest białkiem, które w pierwszym rzędzie wpływa na wydzielanie insuliny (istnieje bardzo bogata literatura na ten temat).

Powyższe uwagi krytyczne nie zmieniają bardzo wysokiej oceny całego cyklu. Jego sumaryczny *Impact Factor* wynosi ponad 12. Warto też podkreślić, że kandydat zdecydował się na włączenie do cyklu aż 5 tekstów oryginalnych, co jest liczbą większą niż przeciętnie spotykane w przewodach habilitacyjnych toczących się w tzw. nowym trybie. Publikacjom towarzyszą wymagane oświadczenia współautorów o ich udziale w badaniach. Całość dokumentacji jest bardzo starannie przygotowana.

Ocena aktywności naukowej dr med. Mariusza Kuźmickiego

Jako recenzent i członek komisji habilitacyjnej nie mam też wątpliwości, co do pozytywnej oceny aktywności naukowej kandydata. Aktywność publikacyjna zamyka się w chwili obecnej liczbą 77 doniesień naukowych. Prace oryginalne liczą 25 pozycji, z których należy wyłączyć 5 tekstów stanowiących rozprawę habilitacyjną; dorobek uzupełnia 7 prac poglądowych, 2 wielośrodkowe prace oryginalne oraz 41 doniesień zjazdowych. Można wskazać na stosunku niewielką liczbę prac oryginalnych, w których dr Kuźmicki jest pierwszym autorem (trzy), ale trzeba też od razu zauważać, że aż pięć takich prac zostało przedstawionych w ramach cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe. Kandydat jest także współautorem dwóch

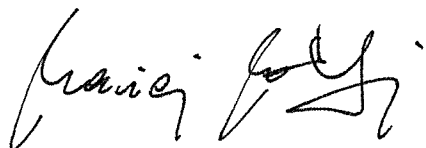
rozdziałów książkowych. Tematyka prac badawczych dr Kuźmickiego wiąże się z problemami GDM, cukrzycy typu 1 oraz endometriozy. Sumaryczny wskaźnik *Impact Factor* artykułów kandydata wynosi 31,343 (z czego 12 należy wyłączyć jako element cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe), punktacja MNiSW 386. Liczba cytowań 125, wskaźnik Hirscha 7. Są to wskaźniki odpowiadające uzgodnieniom kolejnych Konferencji Prorektorów ds. Nauki Uczelni Medycznych z roku 2012 i 2013. Odnośnie innych aspektów aktywności naukowej warto wskazać, że kandydat brał udział w kilku finansowanych centralnie projektach naukowych; na obecnym etapie kariery naukowej należałoby jednak oczekiwać wykazaniem się rolą kierownika choćby jednego grantu badawczego. Recenzuje dla krajowych i międzynarodowych czasopism naukowych. Był opiekunem naukowym szeregu prac licencjackich i magisterskich. Prowadzi intensywną działalność dydaktyczną, kliniczną i organizacyjną. Działalność naukowa i organizacyjna dr Mariusza Kuźmickiego była zauważana w środowisku i nagradzana, w sumie otrzymał cztery nagrody zespołowe Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Podsumowanie i wnioski

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe oraz aktywność naukowa dr med. Mariusza Kuźmickiego spełniają ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitacyjnego. Osiągnięcie naukowe ma znaczący wkład w obecny stan wiedzy w zakresie obszaru, którego dotyczy (tj. patogenezy cukrzycy ciężowej), nosi ono także bardzo wyraźne znamiona oryginalności. Aktywność naukową kandydata można określić jako znaczącą. W świetle przedstawionych mi dokumentów stwierdzam, że doktor medycyny Mariusz Kuźmicki jest dojrzałym, samodzielnym naukowcem. Dlatego też działając jako recenzent komisji habilitacyjnej zwracam się do Rady

41 6

Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie wyżej
wymienionemu stopnia doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. med. Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum UJ