



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA GINEKOLOGII, POŁOŻNICTWA I ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
KLINIKA POŁOŻNICTWA I CHOROÓB KOBIECYCH

ul. Polna 33
60-535 Poznań

tel.: 061 6599641, 6599334, 6599560
fax: 061 6599647
e-mail: ewaoz@post.pl

Prof. dr hab. Ewa Wender-Ożegowska

Poznań, 11. Listopada 2013

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO DR N. MED. MARIUSZA KUŹMICKIEGO

Dr n. med. Mariusz Kuźmicki jest absolwentem Akademii Medycznej w Białymstoku. Dyplom lekarza uzyskał na Wydziale Lekarskim tejże Uczelni w roku 2001, a tytuł doktora n. med. w roku 2007 po ukończeniu studiów doktoranckich, na podstawie rozprawy zatytułowanej „Ocena roli interleukiny 6 (IL-6) i rezystyny w patogenezie cukrzycy ciążowej”.

W 2009 roku uzyskał specjalizację z położnictwa i ginekologii. Od 2009 roku dr Kuźmicki jest zatrudniony na etacie starszego asystenta w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dr n. med. Mariusz Kuźmicki jest autorem lub współautorem szeregu publikacji poświęconych cukrzycy i ciąży, a szczególnie cukrzycy ciążowej. Jego zainteresowania naukowe dotyczą problemów patogenezy cukrzycy ciążowej, a w szczególności problemów immunologicznych związanych z patofizjologią tej patologii ciąży.

Swoje zainteresowania naukowe realizował uczestnicząc w trzech projektów badawczych w prowadzonych w ramach KBN, dotyczących: roli interleukiny 6 (IL-6) i rezystyny w patogenezie cukrzycy ciążowej, ekspresji genów mediatorów insulinooporności w tkance tłuszczowej i łożysku kobiet z cukrzycą ciężarnych oraz związku wybranych polimorfizmów DNA wykazujących asocjację z cukrzycą typu 2 z rozwojem cukrzycy ciążowej.

Drugą tematyką, jaką zajmował się Habilitant jest etiopatogeneza cukrzycy typu 1. Już w czasie studiów doktoranckich brał udział w pracach międzynarodowego zespołu: European Type 1 Diabetes Genetics Network (ET1DGN), w którym to zespole był odpowiedzialny za koordynację części klinicznej badań prowadzonych w Polsce.

Kolejne zainteresowania naukowe dr Mariusza Kuźmickiego dotyczą patogenezy endometriozy, ze szczególnym uwzględnieniem ekspresji genów i białek charakterystycznych dla zaburzeń odpowiedzi immunologicznej i rozwoju procesów nowotworowych.

Zainteresowania naukowe Habilitanta zostały przedstawione w 77 publikacjach naukowych, w tym 25 pracach oryginalnych (w tym 5 prac stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej), 7 pracach poglądowych, 2 wielośrodkowych pracach oryginalnych oraz 41 doniesieniach zjazdowych. Dr n. med. M. Kuźmicki jest również współautorem dwóch rozdziałów w podręcznikach.

Jak podaje Habilitant w swoim Autoreferacie sumaryczny wskaźnik „Impact Factor” prac własnych wynosi 31,343. Jest to pewna nieścisłość, mogąca wynikać z odległości czasowej od przygotowania autoreferatu, bowiem w wykazie Biblioteki Głównej AM w Białymstoku podana jest wartość współczynnika IF dla prac własnych 34,846 p. prac wielośrodkowych – 37,888. Łączna punktacja MNiSW prac własnych wynosi 386 (Informacja z Biblioteki 455 punktów), prac wielośrodkowych – 80. Publikacje te były cytowane 125 razy, a indeks Hirscha wynosi 7.

Jak napisano powyżej zainteresowania naukowe Habilitanta koncentrują się wokół patogenezy cukrzycy ciążowej. Już rozprawa doktorska stanowiła ocenę roli prozapalnych cytokin w patogenezie cukrzycy ciążowej. Dokonano w niej analizy ekspresji IL-6 i rezystyny w tkance tłuszczowej i łożysku kobiet ciężarnych oraz analizy stężenia tych cytokin w surowicy. Wykazano, że ekspresja *rezystyny* w łożysku pacjentek z cukrzycą ciążową była istotnie wyższa niż u kobiet w ciąży fizjologicznej, podczas gdy ekspresja *rezystyny* w tkance tłuszczowej nie różniła się znamienne w badanych grupach. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w ekspresji *IL-6* w tkance tłuszczowej i łożysku pomiędzy grupą pacjentek z prawidłową tolerancją glukozy i GDM. Ekspresja receptora dla IL-6 (*IL-6R*) w trzewnej tkance tłuszczowej była wyższa u ciężarnych z cukrzycą ciążową w porównaniu do kobiet zdrowych. Pacjentki z cukrzycą ciążową charakteryzowały się także wyższym stężeniem IL-6, sIL-6, rezystyny i białka CRP w surowicy oraz większym stopniem insulinooporności. Stężenie IL-6, sIL-6R i rezystyny korelowało dodatnio ze wskaźnikiem masy ciała. Zaobserwowano także istotne korelacje pomiędzy stężeniem IL-6 i sIL-6R oraz wskaźnikiem insulinooporności oraz pomiędzy stężeniem IL-6 i stężeniem glukozy na czczo. Ponadto wykazano istotną korelację pomiędzy ekspresją *rezystyny* w łożysku a stężeniem rezystyny w surowicy, jak również stężeniem glukozy na czczo i wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR. Efektem obronionej w 2007 roku były dwie publikacje w czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF= 4,031. Kolejne publikacje przeprowadzone na początku studiów doktoranckich wspólnie z zespołem Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych oraz we współpracy z Diabetes Branch, National Institutes of Health, Bethesda, USA dotyczą roli adiponektyny w GDM. Przeprowadzone badania wykazały obniżoną ekspresję adiponektyny oraz podwyższoną ekspresję TNF- α . w trzewnej tkance tłuszczowej pacjentek z cukrzycą ciążową. Badania Habilitanta wykazały obniżone stężenie adiponektyny oraz podwyższone stężenie TNF α w surowicy pacjentek z cukrzycą ciążową, przy czym stężenia obu adipokin były ściśle związane z indeksem masy ciała.

Kolejne prace dotyczyły roli leptyny w patogenezie cukrzycy ciążowej, która do tej pory pozostaje niejednoznaczna. W pracach z udziałem doktora Kuźmickiego wykazano, brak

istotnych różnic w stężeniu leptyny, jak również ekspresji jej mRNA w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej oraz łożysku w grupie kobiet cukrzycą ciążową i prawidłową tolerancją glukozy.

Kolejne badania wykazały istotnie wyższe stężenie wisfatyny w surowicy pacjentek ciężarnych w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży, niezależnie od współistniejących zaburzeń tolerancji glukozy. Ekspresja *wisfatyny* w tkance tłuszczowej i łożysku również nie różniła się znamiennej pomiędzy grupą pacjentek z cukrzycą ciążową i prawidłową tolerancją glukozy. Stwierdzono jednak, że ekspresja *wisfatyny* w podskórnej tkance tłuszczowej i łożysku wykazywała istotny związek z ekspresją *IL-6* i *TNF-α*.

Habilitant w swoich dociekaniach naukowych zajmował się również badaniem apeliny, greliny oraz MCP-1, a także analizą markerów dysfunkcji śródbłonna, takich jak endotelina-1 oraz asymetryczna dwymetyloarginina (ADMA) w patogenezie GDM.

Kolejnym tematem, którym zainteresował się Habilitant jest występowanie w populacji kobiet z cukrzycą ciążową mutacji genu glukokinazy charakterystycznego dla cukrzycy typu MODY 2 (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*). Przeprowadzone badania wykazały, iż częstość mutacji genu glukokinazy u kobiet z cukrzycą ciążową w populacji polskiej wynosi 6,7% i stanowi 17,8% przyczyn utrzymywania się lub rozwoju cukrzycy w ciągu 5 lat po porodzie. Wykonane badania przez Habilitanta sugerują ponadto, że polimorfizm c.1253+8 C-T w intronie 9 genu glukokinazy może mieć znaczenie w warunkowaniu predyspozycji do rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową.

W kolejnym etapie badań analizie poddano częstość występowania prodiabetogennych alleli klasy II układu HLA, obecność, których wiąże się z predyspozycją genetyczną do wystąpienia cukrzycy typu 1 (w populacji polskiej są to głównie allele DRB1*03, DRB1*04, DQB1*0201, DQB1*030 i DQA1*0301). W grupie chorych z GDM wymagających insulinoterapii w okresie ciąży stwierdzono istotnie częstszą obecność allelu DQB1*0302 stwierdzono w porównaniu do pacjentek z GDM leczonych tylko dietą oraz kobiet bez zaburzeń tolerancji glukozy w ciąży. Zaobserwowano także, że allele DQB1*0602 i 0603 występują istotnie rzadziej u kobiet wymagających insulinoterapii w okresie ciąży niż w grupie kontrolnej. W przeciwieństwie do ciężarnych leczonych insuliną, pacjentki z cukrzycą ciążową stosujące wyłącznie dietę charakteryzowały się istotnie wyższą częstością występowania allelu DQB1*02 niż kobiety zdrowe.

Druga grupa badań Habilitanta dotyczy etiopatogenezy cukrzycy typu 1, w ramach prac międzynarodowego zespołu Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Analiza genetyczna

wykazała wiele nowych regionów, które modyfikują podatność na rozwój cukrzycy typu 1. Wyniki badań konsorcjum nie potwierdziły natomiast wcześniejszych doniesień o roli wariantów genu *SLAE*, (gen kodujący acetyloesterazę kwasu sialowego) w predyspozycji do rozwoju chorób autoimmunologicznych.

Kolejna tematyka, której Habilitant poświęcił swoją uwagę dotyczy etiopatogenezy endometriozy, ze szczególnym uwzględnieniem ekspresji genów i białek charakterystycznych dla zaburzeń odpowiedzi immunologicznej i rozwoju procesów nowotworowych. Na podstawie analizy porównawczej ekspresji genów supresorowych oraz onkogenów związanych ze szlakiem mTOR (*mamalian target of rapamycin*), takich jak: *NF1*, *RHEB*, *mTOR*, *PTEN*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *S6K1*, *TP53*, *EIF4E*, *LKB1*, *PIK3CA*, *BECN1*, *4EBP1* i *AKT1*, Autorzy wykazali zwiększoną ekspresję onkogenu *AKT-1* oraz genu supresorowego *4EBP1* w endometrium eutopowym u kobiet z endometriozą, co może mieć wpływ na rozwój zmian charakterystycznych dla endometriozy w pozornie niezmiennym endometrium. Ponadto wykazano zwiększone stężenie Katepsyny B, D i G w proliferacyjnym eutopowym endometrium pacjentek z endometriozą, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby. Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano wniosek, iż wymienione Katepsyny mogą odgrywać istotną rolę w implantacji komórek endometrium poza jamą macicy.

Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie tematy badawcze, którymi Habilitant się zajmował zostały zaprezentowane w pracach o stosunkowo wysokim współczynniku oddziaływania IF.

OCENA WSKAZANEGO OSIĄGNIĘCIA

Wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.), zatytułowanego: „**Rola adipokin i mediatorów procesu zapalnego w patogenezie cukrzycy ciężowej**”.

Habilitant za osiągnięcie będące podstawą, nadana stopnia doktora habilitowanego, przedstawił pięć publikacji o łącznej punktacji IF 12,054 i MNiSW 110, zajmujących się problemem przedstawionym powyżej.

Zaproponowane do tego cyklu prace to:

1. **Kuzmicki M**, Telejko B, Zonenberg A, Szamatowicz J, Krętowski A, Nikołajuk A, Laudański P, Górska M. Circulating pro-and anti-inflammatory cytokines in Polish Women with gestational diabetes. *Horm Metab Res* 2008;40:556-560

Impact Factor ISI: 2.715, punktacja MNiSW: 20

2. **Kuzmicki M**, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Nikołajuk A, Zwierz-Gugala D, Jelski W, Kolodziejczak M, Zonenberg A, Wilczynski J, Kretowski A, Gorska M, Szamatowicz J. Retinol-

binding protein 4 in adipose and placental tissue of women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:1065-1069

Impact Factor ISI: 1.581, punktacja MNiSW: 20

3. **Kuzmicki M**, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kalejta K, Lemancewicz A, Zdrodowski M, Grabiec M, Pryszczepko-Wawreszuk AM, Kretowski A, Gorska M, Szamatowicz J. The expression of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) in fat and placental tissue from women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:e43-e46

Impact Factor ISI: 2.754, punktacja MNiSW: 20

4. **Kuzmicki M**, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Citko A, Lipinska D, Pliszka J, Wilk J, Kalejta K, Lemancewicz A, Grabiec M, Pryszczepko-Wawreszuk AM, Skibicka J, Kretowski A, Gorska M, Szamatowicz J. The expression of suppressor of cytokine signaling 1 and 3 in fat and placental tissue from women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:841-844

Impact Factor ISI: 1.581, punktacja MNiSW: 20

5. **Kuzmicki M**, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Lipinska D, Pliszka J, Wilk J, Zielinska A, Skibicka J, Szamatowicz J, Kretowski A, Gorska M. The expression of genes involved in NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;168:419-427

Impact Factor ISI: 3.423, punktacja MNiSW: 30

Należy zwrócić uwagę, że we wszystkich pracach będących podstawą postępowania habilitacyjnego Kandydat był pierwszym autorem, i oceniono jego udział w tych publikacjach powyżej 70%.

Z tych pięciu doniesień naukowych Habilitant wysunął wnioski, z których wynika, że:

1. Cukrzyca ciążowa wiąże się z rozwojem subklinicznego stanu zapalnego, wyrażonego podwyższonym stężeniem CRP, IL-6, IL-8 i IL-18 w surowicy, a nasilenie procesu zapalnego koreluje ze stopniem insulinooporności.
2. 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.
3. Zwiększona ekspresja RBP-4 w podskórnej tkance tłuszczowej i podwyższone stężenie tej adipokiny w surowicy mogą odgrywać istotną rolę w zaburzeniach zależnego od insuliny transportu glukozy do wnętrza komórek.
4. Podwyższona ekspresja TLR2 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej wyprzedza ujawnienie się zaburzeń tolerancji glukozy w ciąży, co wskazuje na bezpośredni udział TLR w patogenezie cukrzycy ciążowej.
5. Niskie stężenie IL-10 pomiędzy 24 a 28 tygodniem ciąży może być predykatorem rozwoju cukrzycy ciążowej w III trymestrze.

Przeprowadzone w tym cyklu prac badania i wnioski z nich płynące są bardzo nowatorskie, nie były do tej pory przedmiotem badania innych autorów i w związku z tym, należy je uznać za

mogące stanowić wkład Habilitanta w rozwój wiedzy pozwalającej przybliżyć się do poznania patogenezy cukrzycy ciążowej.

OCENA OSIĄGNIĘĆ ZAWODOWYCH I DYDAKTYCZNYCH ORAZ ORGANIZACYJNYCH

Dr n. med. Mariusz Kuźmicki jest w pełni wykształconym specjalistą, a swoje doświadczenie zawodowe pogłębia nie tylko w kraju, ale i za granicą. Poza zainteresowaniami zagadnieniami cukrzycy i ciąży jest również doskonałym specjalistą z dziedziny laparoskopii, a szczególnie z dziedziny laparoskopii onkologicznej. Przeszedł szkolenie w zakresie laparoskopii operacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem technik pozaotrzewnowej limfadenektomii we Francji w 2010 roku oraz szkolenie w zakresie laparoskopii operacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem technik laparoskopowych usunięcia mięśniaków macicy i całkowitej histerektomii w Norwegii oraz we Francji w 2011 roku.

Habilitant prowadzi zajęcia dydaktyczne dla V i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz Kierunku Lekarsko-Dentystycznego, a także opiekuje się studentami pracującymi w kole naukowym przy Klinice Ginekologii UMB. Prowadził również zajęcia fakultatywne dla studentów medycyny na temat opieki nad ciężarną z cukrzycą.

Jest współautorem rozdziału w książce „Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności” oraz rozdziału w książce „Profilaktyka raka piersi i raka szyjki macicy”. Był opiekunem prac licencjackich i prac magisterskich na Wydziale Nauk o Zdrowiu (Kierunek - Położnictwo) oraz recenzentem jednej pracy magisterskiej.

W 2012 roku dr n. med. Mariusz Kuźmicki stworzył specjalizację z ginekologii onkologicznej. Do jego głównych zainteresowań klinicznych należą małoinwazyjne techniki operacyjne w ginekologii i położnictwie, a szczególnie oszczędzające metody leczenia raka szyjki macicy, pozwalające oszczędzić trzon macicy, aby umożliwić pacjentce zajście w ciążę. Od dwóch lat prowadzi zajęcia teoretyczne i praktyczne na „Kursie Akademii Zaawansowanych Technik Laparoskopowych”, organizowanym przez firmę Olympus Polska dla lekarzy ginekologów z całej Polski. Ponadto odbył liczne kursy i szkolenia w zakresie ultrasonografii oraz uroginekologii, szczególnie w zakresie nowoczesnych technik przezpochwowych z zastosowaniem materiałów protezujących.

Od 2009 roku pracuje dodatkowo w wojewódzkim ośrodku koordynującym populacyjny program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, która ma na celu rozpowszechnianie profilaktyki raka szyjki macicy w województwie podlaskim.

Dr n. med. Mateusz Kuźmicki jest również recenzentem prac w renomowanych pismach (Diabetes Care, Metabolism, Diabetes Research and Clinical Practice), co świadczy o uznaniu jego dorobku w gremiach międzynarodowych.

Za swoją działalność naukową otrzymał kilka nagród Rektora Akademii Medycznej w Białymstoku zarówno I, jak i II stopnia.

PODSUMOWANIE

I. WNIOSEK KOŃCOWY

W podsumowaniu stwierdzam, że:

a/ cały dorobek naukowy, jest bardzo jednolity tematycznie, skoncentrowany prawie w całości na problemach ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, analizujący te zagadnienia pod wieloma względami patofizjologicznymi, co stawia Autora wśród największych autorytetów naukowych w tej dziedzinie

b/ przedstawiony mi do recenzji cykl prac, mający stanowić wskazane przez Habilitanta osiągnięcie (zgodne z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

Rola adipokin i mediatorów procesu zapalnego w patogenezie cukrzycy ciążowej, spełnia wymogi określone Ustawą dla prac mających stanowić podstawę przyznania tytułu dr habilitowanego. Wnioski wynikające z tych publikacji są bardzo nowatorskie, nie były do tej pory przedmiotem badania innych autorów i w związku z tym, należy je uznać za mogące stanowić wkład Habilitanta w rozwój wiedzy pozwalającej przybliżyć się do poznania patogenezy cukrzycy ciążowej.

c/ / jedyną drobną uwagą w stosunku do oceny całego dorobku Kandydata, jest brak jego aktywności, jako wykładowcy na forum krajowym; samodzielny pracownik nauki w dziedzinie klinicznej, w mojej ocenie powinien wykazać się również pewnymi osiągnięciami w tej dziedzinie.

Mimo tego jednego zastrzeżenia uważam, że dokonania naukowe Kandydata dają podstawę do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i wnoszę o dalsze procedowanie przewodu habilitacyjnego dr n. med. Mariusza Kuźmickiego.



Prof. dr hab. Ewa Wender- Ożegowska.