



Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Nikliński

15-269 Białystok, u. Waszyngtona 13

Tel. (+48)85 748 59 35; Fax: (+48)85 748 59 88

Białystok, 25.10.2018

Ocena osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych dr n. med. Tomasza Andrzeja Bondy w związku z postępowaniem habilitacyjnym (tytuł osiągnięcia naukowego: „Wybrane zmiany zachodzące w procesie starzenia mięśnia sercowego u myszy z uwzględnieniem modulującego wpływu interleukiny 6”)

1. Charakterystyka kandydata i przebieg pracy zawodowej

Pan dr n. med. Tomasz Andrzej Bonda jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, który ukończył w roku 2000. Już w okresie studiów habilitant został uhonorowany 5 wyróżnieniami dla najlepszych prezentacji na studenckich konferencjach naukowych za badania prowadzone w kole naukowym przy Klinice Kardiologii.

Po odbyciu stażu podyplomowego w latach 2002-2007 dr Tomasz Bonda został zatrudniony w Klinice Kardiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na stanowisku rezydenta, uzyskując w roku 2008 specjalizację w zakresie chorób wewnętrznych. Podczas rezydentury w roku 2004 otrzymał roczne stypendium naukowo-badawcze Niemieckiej Centrali Wymiany Akademickiej (DAAD), które realizował w Zakładzie Kardiologii Molekularnej Kliniki Kardiologii i Angiologii Wyższej Szkoły Medycznej w Hanowerze w Niemczech. Zaangażowanie w prowadzone w tym ośrodku badania nad patofizjologią kardiomiopatii połogowej zaowocowało współautorstwem pracy: „A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy (*Hilfiker-Kleiner D, Kamiński K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler. H*), opublikowanej w *Cell*, 2007; 128: 589-600 (IF: 29.887). Ponadto, pobyt na stypendium umożliwił habilitantowi zdobycie szeregu umiejętności praktycznych w dziedzinie pracy ze

szczepami myszy transgenicznych, w wykonywaniu inwazyjnych badań hemo-dynamicznych u myszy, izolacji kardiomiocytów, cytometrii przepływowej, hodowli komórkowej, nowoczesnych technik histologicznych oraz metod oceny ekspresji białek, które dr Tomasz Bonda wykorzystał w późniejszej racy naukowej.

Zainteresowanie kardiologią eksperymentalną oraz zdobyte doświadczenie w pracy laboratoryjnej skłoniło dr Tomasza Bondę do podjęcia w 2007 roku pracy w Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na etacie asystenta, a od roku 2012 na etacie adiunkta, umożliwiając habilitantowi kontynuację badań nad patogenezą chorób układu krążenia.

W roku 2010 r. na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Aktywność wybranych szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego u chorych z migotaniem przedsionków”, wykonanej pod opieką prof. dr hab. Marii Małgorzaty Winnickiej dr Tomasz Bonda otrzymał stopień naukowy doktora nauk medycznych.

W 2011 roku ponownie w ramach stypendium DAAD habilitant odbył dwumiesięczny staż w Zakładzie Kardiologii Molekularnej Medycznej Szkoły Wyższej w Hanowerze, pogłębiając doświadczenia w zakresie modeli eksperymentalnych *in vitro* oraz w wykonywaniu echokardiografii u myszy.

W celu głębszego zrozumienia praktycznych aspektów prowadzonych badań dr Tomasz Bonda odbył, w ramach wolontariatu, szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie kardiologii pod opieką prof. Włodzimierza Musiała, które ukończył zdaniem egzaminu specjalizacyjnego w 2014 roku. Zdobyta w trakcie specjalizacji wiedza kardiologiczna stała się źródłem inspiracji dla prowadzonych badań eksperymentalnych oraz zaowocowała współpracą w badaniach naukowych prowadzonych w Klinice Kardiologii.

1. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy habilitanta obejmuje **24** prace oryginalne, z czego **18** zostało opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor. Sumaryczna punktacja IF prac oryginalnych wynosi **75,642**, zaś liczba punktów MNiSW **465**. Ponadto dr Tomasz Bonda jest współautorem **3** prac przeglądowych oraz jednego rozdziału w wydawnictwie książkowym. Publikacje z dorobku habilitanta są często cytowane (łączna liczba cytowań na dzień 23.05.2018 wynosiła **701**, zaś indeks Hirscha=7), co świadczy o wysokiej jakości prowadzonych badań oraz o znaczeniu uzyskanych wyników.

Zainteresowania naukowe habilitanta koncentrują się na patofizjologii wybranych chorób

układu krążenia zarówno w kontekście medycyny klinicznej, jak też badań podstawowych na modelach zwierzęcych. Główne nurty badań naukowych dr Tomasza Bondy obejmują ocenę roli interleukiny 6 oraz procesu zapalnego w patofizjologii chorób serca, określenie wpływu procesu starzenia na zmiany morfologiczne i czynnościowe w mięśniu sercowym oraz badania dotyczące mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za migotanie przedsionków.

2. Ocena przedstawionego osiągnięcia naukowego p.t. „Wybrane zmiany zachodzące w procesie starzenia mięśnia sercowego u myszy z uwzględnieniem modulującego wpływu interleukiny 6” stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe habilitanta stanowi cykl tematycznie powiązanych 4 prac opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, o wysokim łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor) wynoszącym **17.255** i punktacji MNiSW równej **125**. Wszystkie publikacje są pełnotekstowymi pracami oryginalnymi, we wszystkich publikacjach dr n. med. Tomasz Bonda jest pierwszym autorem, a udział procentowy habilitanta w ich powstaniu oszacowany został na poziomie 60-75%. Fakt, że prace pomyślnie przeszły proces recenzowania w renomowanych czasopismach świadczy o ich wysokim poziomie naukowym.

W pracy „**Interleukin 6 knock-out inhibits aging-related accumulation of p53 in the mouse myocardium**” *Journal of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences*, 2018; doi: 10.1093/gerona/gly105, **IF: 5.947** została oceniona dynamika zmian ekspresji białek p53 i p21 w mięśniu sercowym w przebiegu naturalnego starzenia oraz wpływ wrodzonego braku interleukiny 6 na ekspresję tych białek. Stwierdzono związane z wiekiem zwiększenie ekspresji białka p53 w mięśniu sercowym, przy czym u zwierząt z zachowanym wytwarzaniem IL-6 wzrost zawartości białka p53 był istotnie większy, niż przy braku IL-6. Jednoczesny brak różnic w zawartości mRNA genu *p53* w miokardium wskazywał na post-transkrypcyjne mechanizmy prowadzące do wzrostu stężenia tego białka, być może wynikającego z zahamowania jego degradacji.

W kolejnej pracy „**Interleukin-6 Affects Aging-Related Changes of the PPAR α -PGC-1 α Axis in the Myocardium**”. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2017, 37(12): 513-521, (**IF: 2,377**) została oceniona zależna od wieku dynamika zmian ekspresji czynników regulujących przemiany metaboliczne w komórkach mięśnia sercowego. Przeprowadzone przez habilitanta badania wykazały obniżenie ekspresji białka PPAR α w sercu myszy starych. Otrzymane wyniki wskazują, iż IL-6 jest konieczna do wyższej ekspresji

tego białka w sercach zwierząt młodych, natomiast nie ma znaczenia w wieku starczym, ponieważ ekspresja PPAR α była porównywalna w mięśniu sercowym zwierząt kontrolnych i zmodyfikowanych genetycznie (IL-6 KO). W pracy tej podjęto próbę szerszego spojrzenia na zjawiska regulacji przemian metabolicznych wykonując szereg oznaczeń białek będących zarówno bezpośrednimi substratami dla PPAR α oraz jego efektorami. Występujące w procesie starzenia zmniejszenie ekspresji cytochromu C oraz zmniejszenie poziomu mitofuzyny u zwierząt IL-6 KO może być wykładnikiem pogorszenia funkcji mitochondriów, jednakże kompensacyjne efekty ze strony innych cząstek sygnałowych, takich jak działających protekcyjnie PGC1 α i mitochondrialnej sirtuiny 3, wydają się zapobiegać istotnej dysfunkcji serca u tych zwierząt.

Kontynuację badań dotyczących powyższego układu regulacyjnego przedstawiono w pracy „**Interleukin 6 modulates PPAR α and PGC-1 α and is involved in high-fat diet induced cardiac lipotoxicity in mouse**” *International Journal of Cardiology*. 2016;219:1-8 (IF: 6.189) w innym układzie eksperymentalnym, wykorzystującym obciążenie dietą bogatotłuszczową. Praca ta wskazuje, iż interleukina 6 jest czynnikiem wpływającym na ekspresję białek PPAR α i PGC-1 α oraz wywiera protekcyjne działanie na kardiomiocyty w przebiegu otyłości oraz wykazuje tendencję do poprawy funkcji skurczowej serca. Z obu powyższych prac wynika, iż starzenie i otyłość mają wspólny mianownik w postaci podobnych zmian w ekspresji białka PPAR α oraz cytochromu C, które są modulowane przez interleukinę 6.

W ostatniej pracy z cyklu p.t. „**Remodeling of the intercalated disc related to aging in the mouse heart**” *Journal of Cardiology*. 2016;68(3):261-8 (IF: 2.732) zostały opisane zmiany połączeń pomiędzy kardiomiocytami zachodzące u starych zwierząt. Na podstawie badań przeprowadzonych w mikroskopie elektronowym i konfokalnym habilitant stwierdził, iż wraz z wiekiem dochodzi do zaburzenia ultrastruktury połączeń ścisłych oraz szczelinowych pomiędzy kardiomiocytami oraz do wykazanego w badaniu Western blot zmniejszenia ekspresji koneksyny 43 budującej połączenia szczelinowe. Opisaną przebudowę stawek wyjaśniła istotne ogniwo patomechanizmu prowadzącego do spowolnienia przewodzenia bodźca elektrycznego w starzejącym się mięśniu sercowym.

Cykl prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe został podsumowany przez Habilitanta 7 wnioskami, które precyzyjnie odpowiadają na sformułowane w poszczególnych pracach cele badawcze.

Przedstawione publikacje stanowią spójny cykl, którego tematem przewodnim są badania

dotyczące molekularnych mechanizmów prowadzących do strukturalnych i czynnościowych zmian mięśnia sercowego w procesie starzenia u myszy laboratoryjnych.

Prace 1, 2 i 4 odnoszą się do tego zagadnienia bezpośrednio, porównując serca zwierząt młodych i starych, natomiast praca nr 3 przedstawia wpływ na mięsień sercowy zaburzeń metabolicznych typowych dla wieku starczego (otyłość indukowaną dietą bogato - tłuszczową). Trzy spośród przedstawianych prac opisują znaczenie interleukiny 6 dla zaobserwowanych w mięśniu sercowym zaburzeń.

Cykl prac stanowiący osiągnięcie naukowe dr Tomasza Bondy został wykonany w ramach realizacji grantu NCN, którego habilitant był współwnioskodawcą i głównym wykonawcą. Przyznanie funduszy na realizację tego projektu świadczy, iż został on wysoko oceniony przez recenzentów NCN.

Opisana przez habilitanta związana z wiekiem przebudowa połączeń pomiędzy kardiomiocytami wyjaśniła istotną przyczynę zaburzeń komunikacji międzykomórkowej prowadzących do spowolnienia przewodzenia impulsu elektrycznego w mięśniu sercowym obserwowanego u pacjentów w podeszłym wieku.

Wykazanie, iż wrodzony brak interleukiny 6 nie ma znaczącego wpływu na zmiany czynności skurczowej oraz rozkurczowej lewej komory serca, występujące w przebiegu fizjologicznego procesu starzenia, stanowi istotny głos w dyskusji dotyczącej znaczenia związanego z wiekiem wzrostu ekspresji interleukiny 6 w procesie starzenia poszczególnych narządów i układów.

Na podstawie przeprowadzonych badań dr Tomasz Bonda wykazał, iż gromadzące się z wiekiem w kardiomiocytach białko p53 może stanowić marker procesu starzenia mięśnia sercowego.

Stanowiące osiągnięcie naukowe publikacje opierają się na nowoczesnym warsztacie badawczym. Oprócz technik biologii molekularnej, mikroskopii fluorescencyjnej, elektro-nowej i konfokalnej habilitant wykorzystał unikalne w warunkach polskich inwazyjne pomiary hemodynamiczne funkcji lewej komory oraz echokardiografię (w tym echokardiografię obciążeniową) u myszy. Większość badań została przeprowadzona na szczepie myszy transgenicznym nie wytwarzającym interleukiny 6, które osiągnęły rzadko opisywany w publikacjach naukowych wiek 24 miesięcy.

Pozostały dorobek naukowy dr Tomasza Bondy, będący wynikiem prowadzonych badań doświadczalnych oraz uczestnictwa w badaniach klinicznych wykonywanych w Klinice Kardiologii oraz Kardiologii Inwazyjnej UMB, dotyczy głównie układu krążenia i obejmuje takie tematy jak: rola interleukiny 6 w patogenezie choroby niedokrwiennej serca,

znaczenie białek CCN w chorobach układu krążenia, wpływ ostrego stanu zapalnego indukowanego podaniem lipopolisacharydu na mięsień sercowy, patofizjologia zjawiska upośledzonej reperfuzji w przebiegu ostrego zawału serca leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową oraz ocena wybranych szlaków przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego w mięśni przedsionków serca u pacjentów z okołoperacyjnym migotaniem przedsionków, która stała się podstawą rozprawy doktorskiej habilitanta.

Z przedstawionych przez habilitanta publikacji wynika, iż uczestniczył w badaniach dotyczących oceny ekspresji PPAR γ w mięśni sercowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca prowadzonych w Instytucie Kardiologii w Aninie oraz w badaniach dotyczących molekularnych mechanizmów gojenia ostrej perforacji błony bębenkowej prowadzonych przy współpracy z Kliniką Otolaryngologii Dziecięcej UMB.

3. Działalność dydaktyczna

Od momentu zatrudnienia do chwili obecnej dr Tomasz Bonda prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu patofizjologia ze studentami Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim - kierunku lekarskiego w języku polskim i angielskim oraz lekarsko-dentystycznego. Wcześniej dr Tomasz Bonda prowadził zajęcia dydaktyczne z kardiologii dla studentów kierunku lekarskiego w języku angielskim oraz zajęcia z patofizjologii dla studentów Wydziału Farmacji i Wydziału Nauk o Zdrowiu UMB, był także recenzentem dwóch prac licencjackich wykonywanych na Wydziale Nauk o Zdrowiu UMB. Zdobyta w czasie specjalizacji wiedza z zakresu chorób wewnętrznych i kardiologii oraz wyjątkowy talent dydaktyczny czyni z habilitanta niezwykle cennego nauczyciela akademickiego, nauczającego w języku polskim i angielskim trudnego przedmiotu jakim jest patofizjologia.

4. Udział w projektach badawczych i działalność organizacyjna

Dr Tomasz Bonda brał udział w realizacji czterech pozauczelnianych projektów badawczych, pełniąc funkcję kierownika projektu (Grant Naukowy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), głównego wykonawcy (grant NCN) oraz dwukrotnie funkcję wykonawcy (granty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego i Ministerstwa Nauki i Informatyzacji). Ponadto dr Tomasz Bonda pełnił funkcję kierownika oraz trzykrotnie funkcję wykonawcy w projektach statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Za działalność naukową dr Tomasz Bonda został czterokrotnie wyróżniony nagrodami naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Umiejętność współpracy z zespołami międzynarodowymi potwierdza dwukrotne otrzymanie przez habilitanta stypendium Niemieckiej Centrali Wymiany Naukowej oraz ponowne zaproszenie do udziału w badaniach naukowych prowadzonych w Zakładzie Kardiologii Molekularnej Kliniki Kardiologii i Angiologii Wyższej Szkoły Medycznej w Hanowerze w Niemczech.

Od 2002 roku dr Tomasz Bonda uczestniczy w przygotowaniach do Międzynarodowych Warsztatów Kardiologicznych Wschód-Zachód organizowanych każdego roku przez Klinikę Kardiologii UMB. Ponadto był opiekunem prac studenckiego koła naukowego przy Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej.

Dr Tomasz Bonda był recenzentem 28 prac w renomowanych czasopiśmie naukowych, w tym 22 manuskryptów nadesłanych do *International Journal of Cardiology*, co świadczy, iż habilitant jest uznanym ekspertem w dziedzinie kardiologii, a szczególnie kardiologii doświadczalnej.

5. Podsumowanie

Dr Tomasz Bonda posiada istotny dorobek naukowy o łącznej wartości wyrażonej współczynnikiem $IF = 75,642$. Spójny cykl prac pt.: **„Wybrane zmiany zachodzące w procesie starzenia mięśnia sercowego u myszy z uwzględnieniem modulującego wpływu interleukiny 6”**, stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe habilitanta, opartych na nowoczesnych metodach badawczych, stanowi cenny głos w dyskusji dotyczącej molekularnych mechanizmów leżących u podłoża starzenia mięśnia sercowego, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia w tym procesie interleukiny 6. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Tomasza Bondy uważam za interesujące, wartościowe i ważne ze względu na znaczenie poznawcze oraz na potencjalne implikacje kliniczne. Habilitant wykazał, iż jest dojrzałym naukowcem, który opanował nowoczesny warsztat badawczy oraz umiejętność kierowania zespołem naukowym.

Biorąc pod uwagę nowatorstwo prowadzonych przez habilitanta badań, wartość naukową dorobku naukowego oraz możliwości praktycznego wykorzystania otrzymanych wyników uważam, iż zarówno przedstawiony przez pana dr n. med. Tomasza Andrzeja Bondę cykl prac, stanowiący główne osiągnięcie naukowe, jak i pozostały dorobek naukowy, aktywne uczestnictwo z międzynarodowych zjazdach naukowych oraz umiejętność pozyskiwania funduszy na prowadzenie badań naukowych, jak również zaangażowanie w pracę dydaktyczną i organizacyjną spełniają warunki określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o

stopniach i tytule w zakresie sztuki Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Zatem, mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Tomasza Andrzeja Bondy do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Jacek Nikliński