

Klinika Endokrynologii, Diabetologii

Białystok, 6.04.2016

i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

### Opinia

#### **o dorobku naukowym dr n chem. Marzeny Wójcik w procesie kwalifikacyjnym do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna**

#### **I. Dane ogólne**

**Dr n. chem. Marzena Wójcik** jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi, Kierunek Biologiczny, specjalność *Biologia molekularna* Uniwersytetu Łódzkiego w Łodzi z 1990 roku. Pracę zawodową podjęła w Zakładzie Chemii Bioorganicznej, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, gdzie pracowała kolejno na stanowisku asystenta, starszego asystenta i adiunkta do końca 2006 roku. W roku 2001 uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych na podstawie rozprawy „Badanie 3'-egzonukleolitycznej aktywności osocza ludzkiego wobec naturalnych i modyfikowanych oligonukleotydów”. W latach 2003-2004 przez 12 miesięcy przebywała na stażu naukowym w Zakładzie Genetyki w Norris Cotton Cancer Center w Lebanon w Stanach Zjednoczonych. W roku 2007 rozpoczęła pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biologii Strukturalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego.

#### **II. Ocena działalności organizacyjnej i dydaktycznej**

Dr n. chem. Marzena Wójcik brała czynny udział w kształceniu studentów Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Wydziału Fizjoterapii i Wydziału Nauk o Zdrowiu. Prowadziła głównie zajęcia dydaktyczne z biochemii dla studentów na studiach stacjonarnych I i II stopnia. Jest także współautorem materiałów dydaktycznych z biochemii dla studentów, na kierunku *Biotechnologia*. W latach 2007-2015 była

promotorem 10 prac magisterskich i 13 prac licencjackich studentów. Wielokrotnie przygotowywała również recenzje prac magisterskich i licencjackich. Pełniła także funkcje opiekuna roku na kierunku **biotechnologia**, specjalność – biotechnologia medyczna. Ponadto, występowała w charakterze opiekuna naukowego praktyk zawodowych podczas pracy w Zakładzie Chemii Bioorganicznej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi; w latach 2013-2015 sprawowała również opiekę nad studentami zagranicznymi w trakcie wymiany w Zakładzie Biologii Strukturalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Była promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim.

Jest członkiem Wydziałowego Zespołu Zapewnienia Jakości Kształcenia na Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz członkiem Komisji ds. Współdziałania Nauk Chemiczno-Biologiczno - Medycznych przy Łódzkim Oddziale Polskiej Akademii Nauk.

### III. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki składa się z 36 prac oryginalnych (z czego 6 wchodzi w skład szczególnego osiągnięcia) i 17 prac poglądowych (z czego 4 wchodzi w skład szczególnego osiągnięcia) o łącznej punktacji **IF-91,972 i 672 pkt. MNiSW**. W 7 publikacjach oryginalnych jest pierwszym autorem (**IF-18,955**). Łączna liczba cytowań według ISI Web of Science wynosi **472**, a indeks Hirsha – **13**. Należy zaznaczyć, że jest również współautorem rozdziału w monografii anglojęzycznej. Dorobek naukowy uzupełniają liczne doniesienia zjazdowe.

W dorobku naukowym przedstawionym przez Habilitantkę można wyróżnić następujące kierunki badawcze:

1. Synteza antysensowych analogów oligonukleotydów i charakterystyka ich właściwości fizykochemicznych i biologicznych. Temat ten był realizowany przez Kandydatkę głównie przed uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych i zaowocował szeregiem publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.
2. Identyfikacja 3'-egzonukleazy z osocza ludzkiego jako rozpuszczalnej formy białka NPI z rodziny pirofosfotaz/fosfodiesteraz ektounukleotydów. Badania dotyczące charakterystyki substratowej 3'-egzonukleazy z osocza ludzkiego stały się podstawą dysertacji doktorskiej.

3. Badania mechanistycznych aspektów działania deoksyrybozomu 10-23 w obecności jonów metalu
4. Mechanizmy funkcjonowania enzymów uczestniczących w metabolizmie NAD<sup>+</sup>/NADH – temat ten Dr Marzena Wójcik realizowała podczas stażu naukowego w Zakładzie Genetyki w Norris Cotton Cancer Center w Lebanon w Stanach Zjednoczonych. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w 3 pracach o wysokim współczynniku oddziaływania, w jednej z nich Kandydatka jest pierwszym autorem. Świadczy to istotnym zaangażowaniu Kandydatki w realizację tego tematu badawczego.
5. Znaczenie nawożenia borem i fosforem w uprawie roślin sadowniczych.
6. Badania nad cukrzycą ciążową - od momentu podjęcia pracy w Zakładzie Biologii Strukturalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi od 2007 roku Kandydatka prowadzi badania nad cukrzycą ciążową, czemu poświęcona jest znacząca część jej dorobku i temat ten jest podstawą szczególnego osiągnięcia.

W realizacji poszczególnych tematów, Habilitantka współpracowała z różnymi ośrodkami badawczymi, co wskazuje na umiejętność współpracy w różnych zespołach badawczych.

W ocenie działalności naukowej istotne jest również pozyskiwanie grantów i ich realizacja. Z przesłanych materiałów wynika, że Habilitantka jest wykonawcą w *International Healthy Ageing Research Centre (HARC) Project* finansowanego w ramach 7 Programu Ramowego (FP7-REGPOT-2012-2013-1).

#### **IV. Ocena cyklu prac wskazanego przez Habilitantkę jako osiągnięcie pt. „Molekularne aspekty zmian metabolicznych u kobiet ze zdiagnozowaną cukrzycą ciążową”**

Na temat zgłoszony jako osiągnięcie przez Habilitantkę składa się cykl 11 prac monotematycznych z lat 2008-2015 (6 prac oryginalnych – IF 9,811, MNiSW-117, 4 prace poglądowe – IF-13,807, MNiSW-106 i 1 komunikat zjazdowy) o łącznym IF-24.618 i 223 pkt. MNiSW. W 6 pracach oryginalnych jest pierwszym lub ostatnim autorem, w każdej autorem korespondencyjnym, swój udział określa na 65-70%. Z 4 prac poglądowych w 3 jest pierwszym, w 1 drugim autorem, a swój wkład Kandydatka określa na 40-80%. W dokumentacji dostępne są też oświadczenia współautorów określające ich udział w prowadzeniu badań i przygotowaniu prac.

Cukrzyca ciążowa (gestational diabetes mellitus – GDM) to bardzo aktualny problem współczesnej diabetologii. Od lat trwają badania wyjaśniające patogenezę zaburzeń tolerancji glukozy w ciąży. Wiadomo, że fizjologicznie w ciąży narasta zjawisko insulinooporności, ale nadal pozostaje niejasne dlaczego niektóre kobiety rozwijają GDM. Dbając o dobrostan matki i dziecka podejmowane są próby wyjaśnienia powstawania GDM. Szereg badań wskazuje, że jednym z czynników predysponujących do rozwoju GDM jest otyłość u matki, ale wiele kobiet otyłych nie ma zaburzeń tolerancji glukozy podczas ciąży. Tak więc temat podjęty przed dr Marzenę Wójcik wydaje się być bardzo aktualny. Autorka do badań zrekrutowała kobiety z cukrzycą ciążową; grupę kontrolną stanowiły kobiety w ciąży bez zaburzeń tolerancji glukozy. W opisie grup badawczych zwraca uwagę fakt, że pacjentki z GDM miały prawidłową masę ciała przed ciążą i nie różniły się wskaźnikiem BMI od kobiet z grupy kontrolnej. Taki dobór grup wydaje się, że może mieć wpływ na uzyskane wyniki. Jako materiał badawczy Kandydatka wykorzystwała leukocyty krwi obwodowej wyizolowane z próbek krwi pobranych od kobiet w ciąży. Ponadto, wszystkie kobiety miały wykonane badania antropometryczne i biochemiczne. W leukocytach krwi obwodowej badano ekspresję wybranych genów kodujących białka, które mogą być zaangażowane w patogenezę GDM. W cyklu prac można wyróżnić 5 głównych zagadnień: związek receptorów adenozynowych z GDM, związek receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPAR $\gamma$ ) z GDM, rola sirtuiny (SIRT1) w patogenezie GDM, związek kinazy 3-fosfatydyloinozytolu delta (PI3K-delta) z GDM oraz rola syntazy tlenu azotu 2 (NOS2) oraz surfaktanta białka D z GDM. Autorka podjęła się próby oceny czy występuje zmiana w ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w metabolizm węglowodanów, lipidów, mediatorów procesu zapalnego o niskiej aktywności, stresu oksydacyjnego u kobiet w ciąży powikłanej GDM.

Aż 3 prace (2 oryginalne i 1 poglądowa) z 11 poświęcone są roli receptorów adenozynowych w GDM. W piśmiennictwie światowym dostępne są badania w zasadzie tylko z 2 ośrodków zajmujących się znaczeniem receptorów adenozynowych w GDM, w tym są to prace z ośrodka łódzkiego, autorstwa Habilitantki. Autorka badając poziom ekspresji genów kodujących receptory A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub> w leukocytach krwi obwodowej wykazała, że u kobiet z GDM występuje większa ekspresja mRNA *ADOR2A* oraz *ADOR2B* w porównaniu do grupy kobiet bez GDM. Obserwowano również związek ekspresji mRNA *ADOR2A* z hiperglikemią. Ponadto, w pracy „*The elevated gene expression level of the A(2B) adenosine receptor is associated with hyperglycemia in women with gestational diabetes mellitus*” wykazała istotny związek pomiędzy

nadekspresją receptora A<sub>2B</sub> a zmianą w ekspresji aż 19 genów kodujących białka zaangażowanych w sygnalizację insuliny, metabolizm węglowodanów, lipidów czy stres oksydacyjny. Uzyskane wyniki znalazły uznanie recenzentów, co zaowocowało publikacją w renomowanym czasopiśmie naukowym (*Diabetes Metab Res.Rev.* IF-3,553).

Ciekawe wyniki uzyskała również Habilitantka w pracy dotyczącej ekspresji mRNA *PPARG* w leukocytach krwi obwodowej pobranych w III trymestrze ciąży u kobiet z GDM vs. kobiety w ciąży bez GDM, które przedstawiła w pracy „*Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with increased leukocyte peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in the women in the third trimester of gestation*”. Wykazała większą ekspresję mRNA *PPARG* u kobiet z GDM i ujemną korelację ze stężeniem HDL-cholesterolu. Należy podkreślić, że grupa badana z GDM była grupą bez otyłości, z prawidłowym BMI. Interesującym wydaje się, czy otyłość miałaby wpływ na ekspresję mRNA *PPARG*.

Kolejna praca oryginalna i doniesienie zjazdowe poświęcone jest znaczeniu SIRT1 w GDM. SIRT1 odgrywa istotną rolę w patogenezie insulinooporności, a aktywacja tego enzymu poprawia wrażliwość na insulinę. Analogicznie jak w pozostałych doniesieniach również ekspresja mRNA *SIRT1* była większa u kobiet z GDM. Ciekawym wynikiem wydaje się obserwacja dotycząca ujemnej korelacji pomiędzy mRNA *SIRT1* w leukocytach krwi obwodowej a zaawansowaniem ciąży zarówno w ciąży prawidłowej jak i w ciąży powikłanej GDM.

Praktycznie każdy z omawianych problemów wzbogacony jest o informacje zawarte w spójnych tematycznie pracach poglądowych.

Najważniejszym wnioskiem płynącym z wykonanych badań jest wykazanie zwiększonego poziomu ekspresji wszystkich badanych genów kodujących odpowiednio receptory adenozynowe, receptory PPAR $\gamma$ , SIRT1, PI3K-delta, NOS2 w leukocytach krwi obwodowej u kobiet w ciąży powikłanej GDM oraz ich związku z hiperglikemią. Podsumowując, przedstawione do oceny szczególne osiągnięcie stanowi cykl monotematycznych prac, które są próbą wyjaśnienia mechanizmów molekularnych uczestniczących w powstawaniu zaburzeń metabolicznych towarzyszących GDM. Autorka przeprowadziła badanie w dużej grupie kobiet z GDM, zastosowała nowoczesne techniki badawcze, a z uzyskanych wyników, wyciągnęła uzasadnione wnioski.

## V. Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że **dr n chem. Marzena Wójcik** jest samodzielnym naukowcem. Prace zgłoszone jako szczególne osiągnięcie wnoszą nowe dane do patogenetycznych zaburzeń metabolicznych w cukrzycy ciężawej. Jako recenzent powołany przez Centralną Komisję do spraw Stopni i Tytułów, po analizie dotychczasowego dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej, oraz po dokonanej ocenie szczególnych osiągnięć naukowych Habilitantki stwierdzam, że odpowiadają one wymogom stawianym kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Wniosuję do Wysokiej Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie **dr n chem. Marzeny Wójcik** do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Irina Kowalska

*I. Kowalska*

I. Dane ogólne

Dr n chem. Marzena Wójcik jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi, Kierunek Biologiczny, specjalność Biologia molekularna Uniwersytetu Łódzkiego w Łodzi z 1990 roku. Prace zawodową podjęła w Zakładzie Chemii Bioorganicznej, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, gdzie pracowała kolejno na stanowisku asystenta, starszego asystenta i adiunkta do końca 2003 roku. W roku 2001 uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych za pracę rozprawową „Badania 3'-sprzężoności aktywnej osoczki ludzkiego wobec sztucznych i naturalnych oligonukleotydów”. W latach 2003-2004 przez 12 miesięcy przebywała na stazie naukowej w Zakładzie Genetyki w Norris Cotton Cancer Center w Lebanon w Stanach Zjednoczonych. W roku 2007 rozpoczęła pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biologii Strukturalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego.

## II. Tworzenie i działalność organizacyjnej i dydaktycznej

Dr n chem. Marzena Wójcik brała czynny udział w kształceniu studentów Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Wydziału Fizjoterapii i Wydziału Nauk o Zdrowiu. Prowadziła głównie zajęcia dydaktyczne z biochemii dla studentów na studiach stacjonarnych I i II stopnia. Jest także współautorem materiałów dydaktycznych z biochemii dla studentów na kierunku *Biotechnologia*. W latach 2007-2015 była