

Dr hab. med. Urszula Ambroziak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Warszawa, 11.03.2024

Recenzja dorobku naukowego oraz cyklu osiągnięcia naukowego pt: „Zastosowanie metod mikromacierzy ekspresyjnych w badaniach nad wzrostem i funkcją nadnerczy szczura w różnych modelach eksperymentalnych.” opartego na trzech publikacjach będących podstawą postępowania habilitacyjnego dr n. med. Marianny Tyczewskiej z Zakładu Histologii i Embriologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i Zakładu Anatomii i Histologii Instytutu Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Dr n. med. Marianna Tyczewska od 2006 roku pracuje w Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu jako asystent a następnie adiunkt oraz od 2016 roku jako adiunkt w Zakładzie Anatomii i Histologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Zielonogórskiego, Instytutu Nauk o Zdrowiu. W 2014 roku uzyskała tytuł dr. n. med. w zakresie: biologia medyczna. Tytuł rozprawy: „Profil ekspresji wybranych genów związanych ze wzrostem, różnicowaniem i czynnością komórek kory nadnercza szczura w przebiegu indukowanej enukleacją regeneracji gruczołu” , której promotorem był prof. dr hab. Ludwik K. Malendowicz.

Analiza dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną z dnia 22.09.2023 dokonaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dorobek naukowy Habilitantki **poza cyklem stanowi 29 publikacji o łącznym wskaźniku Impact Factor 66,841 oraz punktacji MNiSW 893.** Składają się na to: **28 publikacji oryginalnych i 1 praca pogładowa.** Habilitantka jest ponadto

autorem 17 komunikatów naukowych na zjazdach ogólnokrajowych oraz 1 zjeździe zagranicznym.

Dla całkowitego dorobku IF wynosi 79,555 , MNiSW 1243, Indeks Hirscha z bazy Web of Science 13, 308 cytowań (bez autocytowań).

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawiony mi do oceny cykl habilitacyjny składa **się z trzech prac oryginalnych.**

Publikacja 1. Transcriptome Profile of the Rat Adrenal Gland: Parenchymal and Interstitial Cells. Tyczewska M, Sujka-Kordowska P, Szyszka M, Jopek K, Błatkiewicz M, Malendowicz LK, Ruciński M. Int J Mol Sci. 2023 May 23;24(11):9159. doi: 10.3390/ijms24119159.

Impact Factor: 5,600

Punktacja: MNiSW: 140

Publikacja 2. Impact of Classic Adrenal Secretagogues on mRNA Levels of Urotensin II and Its Receptor in Adrenal Gland of Rats. Jopek K*, Tyczewska M*, Szyszka M, Błatkiewicz M, Jopek M, Malendowicz LK, Ruciński M., Int J Mol Sci. 2023. 24(17), 13412; doi.org/10.3390/ijms241713412

* - autor równorzędny

Impact Factor: 5,600

Punktacja MNiSW: 140

Publikacja 3. Expression profile of Galp, alarin and their receptors in rat adrenal gland. Tyczewska M, Milecka P, Szyszka M, Celichowski P, Jopek K, Komarowska H, Malendowicz LK, Ruciński M. Adv Clin Exp Med. 2019 Jun;28(6):737-746. doi: 10.17219/acem/95039.

Impact Factor: 1,514

Punktacja: MNiSW: 70

Łączna punktacja cyklu: Impact Factor 12,714 MNiSW: 350

Wszystkie wymienione powyżej publikacje Habilitantka opublikowała jako pierwszy autor lub równorzędnie pierwszy.

Współautorzy opublikowanych prac złożyli oświadczenia odnośnie udziału w poszczególnych pracach. Z oświadczeń współautorów wynika, że dr n. med. Marianna Tyczewska miała wiodący udział w tworzeniu ww. publikacji, który polegał na ustaleniu koncepcji badań, zdefiniowaniu metodologii, nadzorze nad projektem, interpretacji wyników, opracowaniu i redagowaniu manuskryptu. Habilitantka **nie oceniła jednakże, procentowego udziału w realizacji poszczególnych prac.**

Celem cyklu prac było zastosowanie metod analizy transkryptomu z wykorzystaniem mikromacierzy ekspresyjnych w kilku modelach eksperymentalnych fizjologii nadnercza szczura.

Szczegółowe cele badawcze dotyczyły następujących zagadnień:

- określenia ekspresji genów markerowych dla komórek nadnerczy szczura w zależności od ich lokalizacji w obrębie gruczołu (P1)
- analizy ekspresji mRNA urotensyny II i jej receptora w nadnerczach szczura, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* oraz prześledzenie jej zmian w zależności od działania różnych czynników (P2)
- analizy ekspresji genów Galp, Ala i ich receptorów w toku regeneracji nadnerczy szczura indukowanej enukleacją i kompensacyjnym modelu wzrostu gruczołu indukowanego jednostronną adrenalektomią (P3).

W pierwszej publikacji Habilitantka z zastosowaniem analizy mikromacierzy stworzyła model ekspresji genów markerowych różnych komórek budujących korę i rdzeń dojrzałego płciowo nadnercza szczura. Wykazała, że kombinacje genów tworzą osobne grupy odpowiadające poszczególnym strefom kory nadnerczy (ZG, ZF/R oraz M). Zastosowanie analizy mikromacierzy dostarczyło informacji na temat profilu ekspresji wielu genów w komórkach poszczególnych stref kory nadnerczy oraz rdzenia. Dostarczyło także cennych informacji na temat ekspresji genów markerowych w komórkach śródmiąższowych nadnerczy.

A

W **drugiej publikacji** wykazano iż regulacja mRNA Uts2 i Uts2r różni się od siebie, ekspresja mRNA Uts2 bowiem wydaje się być głównie uzależniona od działania ACTH, podczas gdy mRNA Uts2r raczej nie podlega takiej regulacji. Co więcej, zastosowana analiza mikromacierzy umożliwiła porównanie uzyskanych wyników z już dostępnymi w bazach danych wynikami transkryptomycznymi, dzięki czemu poszerzono wiedzę na temat znaczenia klasycznych czynników, AngII i K⁺, w regulacji ekspresji mRNA Uts2 i Uts2r.

Uzyskane wyniki z **trzeciej publikacji** dostarczyły nowych danych, wcześniej niepublikowanych, dotyczących ekspresji peptydów Galp, Ala i ich receptorów w toku wzrostu nadnerczy w warunkach in vivo. Uzyskane metodą mikromacierzy wyniki w połączeniu z pozostałymi stworzyły obraz, który wskazuje, że ewentualny wpływ obu peptydów na funkcje komórek kory nadnerczy jest związany z aktywacją receptorów Gal, przede wszystkim Galr2. **Wyniki analiz mikromacierzowych prezentowanej pracy, wykorzystano także jako źródło informacji w projekcie, który uzyskał finansowanie Narodowego Centrum Nauki (2015/17/D/NZ4/02294).**

Uzyskane w przedstawionych pracach wyniki przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat oddziaływania wybranych peptydów podwzgórza na wzrost i funkcje nadnerczy szczura, a także określenia ich ekspresji w komórkach gruczołu. Dzięki zastosowanej metodzie i możliwości bardzo szerokiej analizy wyników, przedstawiono także procesy ontologiczne, w których geny o najbardziej zmienionej ekspresji biorą udział. Przeprowadzono również całościową analizę ekspresji genów markerowych komórek mięsaszowych i śródmięszowych, które tworzą specyficzne mikrośrodowisko nadnercza szczura.

Podsumowując, omówione powyżej prace składające się na osiągnięcie naukowe są oryginalne i nowatorskie jak również prezentują wysoki poziom naukowy wnosząc nowe, istotne elementy wiedzy w zakresie fizjologii nadnerczy szczura, spełniają zatem warunki przewidziane Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym (art. 219, ust.1, pkt 2, lit B)

Ocena pracy naukowej

Przed uzyskaniem tytułu dr n med. **Habilitantka** skupiła się na pracy badawczej dotyczącej

- wpływu peptydu beacon na proliferację komórek kory nadnercza szczura

- roli neuromedyn (NMU i NMS) w regulacji wzrostu i funkcji nadnerczy szczura
- określenia wpływu wyżej wymienionych peptydów na aktywność osteoblastów
- roli ghreliny i obestatyny w regulacji funkcji kory nadnercza szczura, które stanowiły znaczące uzupełnienie ówczesnej wiedzy na temat funkcji obu peptydów
- analiza regulacji transkryptomu w różnych modelach wzrostu nadnerczy szczura w warunkach in vivo.

Wyniki tych badań opublikowane były w 10 oryginalnych publikacjach, gdzie Habilitantka była jednym z współautorów (w 3 pierwszym).

Po uzyskaniu tytułu dr n med. **Habilitantka:**

- pracowała nad analizą transkryptomu. **Zagadnienie to stanowiło także podstawę wniosku grantowego NCN programu Opus (DEC-2013/11/B/NZ4/04746) pod kierownictwem prof. Marcina Rucińskiego, którego była wykonawcą.** Głównym celem projektu było określenie profilu ekspresji mRNA oraz niekodującego miRNA nadnerczy szczura w różnych modelach wzrostu nadnerczy szczura, w tym wzrostu związanego z wiekiem, z podwyższonym stężeniem ACTH, oraz regeneracji kory nadnercza wywołanej enukleacją.
- wykazała ekspresję receptora oreksyny typu 2 (OX2R) w prawidłowej, niezmiętej prostaty.
- analizowała również wpływ leptyny na aktywność proliferacyjną komórek w czasie rzeczywistym (RTCA) i odnotowała hamowanie proliferacji w komórkach LNCaP. We wszystkich badanych liniach komórkowych stwierdzono obecność izoform receptora leptyny. **Powyższe badania realizowane były w ramach grantu NCN Preludium (2011/03/N/NZ3/06095), którego była głównym wykonawcą.**
- Uczestniczyła w projekcie finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki pt. **„Badania nad rolą Nampt (wisfatyna/PBEF) w regulacji wydzielania kortykotropiny”, pod kierownictwem mgr Piotra Celichowskiego**
- brała udział w badaniach nad określeniem roli resweratrolu w cukrzycy o łagodnym przebiegu,
- udział w pracach dotyczących poszukiwania markerów procesu kancerogenezy ludzkich nadnerczy
- była kierownikiem projektu finansowanego z Narodowego Centrum Nauki (Sonata). Projekt ten miał na celu przebadanie ekspresji peptydów Galp, alarin (Ala) i ich

A

receptorów w układzie podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowym oraz określenie ich wpływu na funkcje nadnerczy.

Efektom tych badań było 14 publikacji oryginalnych, w tym jako pierwszy autor -trzy.

Habilitationka nawiązała liczne współprace naukowe

- Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, prof. Marek Ruchała, dr hab. n. med. Hanna Komarowska
- Katedra Fizjologii, Biochemii i Biostruktury Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, dr hab. Katarzyna Szkudelska
- Pracownia Radiobiologii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu oraz Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, prof. Wiktoria Suchorska, dr n. med. Ewelina Stelcer
- Katarski Instytut Metaboliczny, Akademicki System Zdrowia i Wydział Medycyny, Hamad Medical Corporation, Katar, dr Manjunath Ramanjaneya
- Zakład Anatomii i Fizjologii Człowieka, Sekcja Anatomii, Szkoła Medyczna, Uniwersytet w Padwie, Włochy, prof. Gastone G Nussdorfer, dr Giuliano Neri, dr Anna S. Belloni, dr Cinzia Tortorella

Granty

- **Kierownik projektu naukowego:**
Sonata NCN w latach 2015-2019 (2015/17/D/NZ4/02294), projekt pt. „Profil ekspresji wybranych genów związanych ze wzrostem, różnicowaniem i czynnością komórek kory nadnercza szczura w przebiegu indukowanej enukleacją regeneracji gruczołu”. Realizowany po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Projekt rozliczony publikacjami:
 - Expression profile of Galp, alarin and their receptors in rat adrenal gland. Tyczewska M i wsp. Adv Clin Exp Med. 2019 Jun;28(6):737-746. doi: 10.17219/acem/95039. PMID: 30843677

- Effects of Galp and alarin peptides on HPA axis gene expression and adrenal function: In vivo experiments. Tyczewska M i wsp. Adv Clin Exp Med. 2022 Jun;31(6):643-654. doi: 10.17219/acem/146775. PMID: 35275450

- **Wykonawca projektów naukowych:**

- **Projekty zakończone:**

Grant NCN nr: N401 334639 - „Ghrelina i obestatyna: ekspresja genu i receptorów tych polipeptydów, ich wzajemne interakcje oraz udział obestatyny w regulacji układu podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowego”. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja –wykonawca.

Grant MniSW w ramach programu „Juventus Plus” nr IP2010024170 - „Rola peptydów uczestniczących w regulacji bilansu energetycznego organizmu, w regulacji aktywności osi przysadkowo podwzgórzowo nadnerczowej”. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja –wykonawca.

Grant MniSW nr N N401 227839 - „System prepro-ghreliny i receptorów polipeptydów z niej się wywodzących w korze nadnercza szczura: ekspresja genów oraz rola ghreliny i obestatyny w regulacji wzrostu i steroidogenezy”. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja –wykonawca.

Preludium NCN nr 2011/03/N/NZ3/06095 w latach 2012-2015, projekt pod kierownictwem dr n. med. Marty Szyszki pt. „Rola systemu oreksyna – receptory oreksyny w biologii komórek nabłonka prostaty człowieka. Badania na liniach komórek prawidłowych i androgenno-zależnych oraz androgenno-niezależnych komórkach nowotworowych” z późniejszymi zmianami tematu na „Rola systemu leptyna – receptory leptyny w biologii komórek nabłonka prostaty człowieka. Badania na liniach komórek prawidłowych i androgenno-zależnych oraz androgenno-niezależnych komórkach nowotworowych”. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja – główny wykonawca.



Opus NCN nr DEC-2013/11/B/NZ4/04746 w latach 2015-2017 pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Marcina Rucińskiego pt. „Badania porównawcze różnych typów wzrostu nadnercza szczura in vitro na podstawie analizy ekspresji genów kodujących oraz niekodującego miRNA.” Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja –wykonawca.

Preludium NCN nr. 2016/21/N/NZ4/00122 pt.: „Badania nad rolą Nampt (wisfatyna / PBEF) w regulacji wydzielania kortykotropiny”. Kierownik – dr n. med. Piotr Celichowski. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja – uczestnik.

Diamantowy Grant MNSiW nr 0171/DIA/2015/44 – „Regulacja aktywności fizjologicznej nadnercza przez ACTH oraz gonadotropiny, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji czynnika transkrypcyjnego Giot1 w tym układzie “. Kierownik projektu: mgr. Karol Jopek. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja – uczestnik.

Opus NCN 2017/25/B/NZ4/00065 – „Rola adropiny w regulacji funkcji fizjologicznej kory nadnerczy szczura”. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marcin Ruciński. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja –wykonawca.

Projekty trwające/nierozliczone:

Preludium 14 NCN nr 2017/27/N/NZ3/02707 pt.: „Rola endogennej urotensyny II kory nadnerczy szczura. Określenie mechanizmu regulacji jej sekrecji”. Kierownik – dr n. med. Karol Jopek. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja – uczestnik.

Sonata BIS 10, NCN 2020/38/E/NZ4/00020 pt.: „Udział peptydu MOTS-c w regulacji funkcji fizjologicznej kory nadnerczy”. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marcin Ruciński. Realizowany w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Funkcja – uczestnik.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Habilitantka prowadzi zajęcia (wykłady, ćwiczenia, seminaria) z przedmiotów: histologia, cytofizjologia, embriologia, mikroskopia wirtualna w telemedycynie ze studentami kierunku Lekarskiego, Stomatologii, Biotechnologii oraz Optometrii na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a także studentami kierunku Lekarskiego na Uniwersytecie Zielonogórskim.

Promotor pomocniczy przewodu doktorskiego:

„Nampt (wisfatyna/PBEF) a regulacja aktywności fizjologicznej osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) szczura”.

Mgr Piotr Celichowski

Promotorstwo uchwalone w dniu 13.12.2017 przez Radę Wydziału Lekarskiego II Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Habilitantka otrzymała

2019 Nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za osiągnięcia naukowe uzyskane w 2018 roku.

2018 Nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za osiągnięcia naukowe uzyskane w 2017 roku.

2017 Nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za osiągnięcia naukowe uzyskane w 2016 roku.

Wniosek końcowy



Stwierdzam, że dorobek naukowy, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego a także działalność dydaktyczna i organizacyjna dr n. med. Marianny Tyczewskiej są znaczące i w pełni uzasadniają wniosek o nadanie Autorce stopnia naukowego doktora habilitowanego. Cały dorobek naukowy dr n. med. Marianny Tyczewskiej odpowiada wymogom stawianym kandydatom ubiegającym się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Osiągnięcie naukowe stanowi oryginalne opracowanie w istotny sposób poszerzające wiedzę w zakresie fizjologii nadnerczy szczura. Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. med. Marianny Tyczewskiej stanowi twórczy wkład do rozwoju nauki.

W związku z powyższym zwracam się do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr n. med. Marianny Tyczewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


AMBROZIAK
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Centralny Szpital Kliniczny UCK w UM
dr hab. n. med. Urszula Ambroziak