

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński  
Klinika Endokrynologii  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Warszawa, 11.04.2024

CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTALCENIA PODYPLOMOWEGO  
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII CMKP  
z siedzibą w Szpitalu Bielańskim  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel. 22 56 90 529  
www.cmkp.edu.pl

**Ocena osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej  
oraz dokonań dydaktycznych i organizacyjnych  
w postępowaniu habilitacyjnym  
dr n. med. Marianny Agnieszki Tyczewskiej**

**I. Ogólne informacje o habilitantce**

Dr n. med. Marianna Agnieszka Tyczewska ukończyła studia wyższe na kierunku biotechnologia w Akademii Rolniczej w Poznaniu i w 2001 roku uzyskała tytuł magistra inżyniera biotechnologii, na podstawie pracy magisterskiej pt. „Wpływ leptyny na aktywność fosfatazy zasadowej (E.C.3.1.3.1) w komórkach wątroby szczura” (promotor Prof. dr hab. Paweł Maćkowiak). W 2014 roku habilitantka uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Profil ekspresji wybranych genów związanych ze wzrostem, różnicowaniem i czynnością komórek kory nadnercza szczura w przebiegu indukowanej enukleacją regeneracji gruczołu” (promotor prof. dr hab. Ludwik K. Malendowicz) na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Habilitantka ukończyła dodatkowo kursy: z zakresu dydaktyki medycznej dla nauczycieli akademickich (2006 r.) oraz kurs dla osób wykonujących doświadczenia na zwierzętach (2015 r.).

Dr Marianna Tyczewska była zatrudniona w latach 2006-2015 na etacie asystenta do określonych zadań, później asystenta (od 2010 r.), w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii, Wydziału Lekarskiego II, na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2015 – obecnie, habilitantka pracuje na etacie adiunkta w Zakładzie Histologii i Embriologii, Wydziału Medycznego, na Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2016 – obecnie, jest równolegle zatrudniona na stanowisku adiunkta w Instytucie Nauk o Zdrowiu, Zakładu Anatomii i Histologii, na Uniwersytecie Zielonogórskim.

**II. Ocena osiągnięcia naukowego**

Habilitantka przedstawiła jako osiągnięcie naukowe cykl 3 publikacji oryginalnych powiązanych tematycznie pt. „**Zastosowanie metod mikromacierzy ekspresyjnych w badaniach nad wzrostem i funkcją nadnerczy szczura w różnych modelach eksperymentalnych.**” Prace zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports: Int J Mol Sci* (2 prace) oraz *Adv Clin Exp Med* (1 praca). Punktacja w/w prac wg. współczynnika wpływu IF (*Impact Factor*) wynosi 12,714

punktów, a wg. punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) wynosi 350 punktów. Liczba cytowań n/w prac w momencie złożenia dokumentacji wynosi 5.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia:

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. (IF 5,6; MNiSW 140)

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 (IF 5,6; MNiSW 140)

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. (IF 1,514; MNiSW 70)

Intensywny w ostatnich latach rozwój technik typu „omics”, w tym metod analizy transkryptomu - transkryptomiki znalazł szerokie zastosowanie w naukach biomedycznych do szybkiej analizy tysięcy genów w jednej próbce. 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 (publikacja nr 1); analiza 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 (publikacja nr 2) oraz analiza ekspresji genów Galp, Ala i ich receptorów w toku regeneracji nadnerczy szczura indukowanej enukleacją i kompensacyjnym modelem wzrostu gruczołu indukowanego jednostronną adrenalektomią (publikacja nr 3).

Publikacja nr 1

Oddziaływanie między komórkami w obrębie gruczołu (mikrośrodowiska) przejawia się w postaci zmian ekspresji genów w komórkach kory i rdzenia gruczołu. Zastosowanie analizy mikromacierzy dostarczyło nieopisanego, jak dotąd, modelu ekspresji genów markerowych różnych komórek budujących korę i rdzeń dojrzałego płciowo nadnercza szczura. W prezentowanej pracy, materiał do badań stanowiły pobrane nadnercza, które zostały rozdzielone na poszczególne strefy kory (strefę kłębkowatą ZG, pasmowatą i siatkowatą ZF/ZR) oraz rdzeń (M). Do analizy zastosowano różne techniki biologii molekularnej. Najbardziej znaczące zmiany w ekspresji genów w badanych strefach kory nadnerczy dotyczyły genów markerowych, kodujących enzymy steroidogenezy lub

związanych z regulacją tego procesu. Ponadto, zaobserwowano różnice w regulacji szlaków sygnałowych Wnt, kilka genów wykazujących zmienioną ekspresję okazało się także zaangażowanych w regulację proliferacji i wzrostu komórek (np. Dlk1, Smc2), sygnałów wewnątrzkomórkowych (Rgs4, Rgs6) oraz zmian w strukturze macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Zaobserwowano również, iż niektóre z genów pełnią funkcję w regulacji odpowiedzi immunologicznej (Serp1b9, Serpin1), inne uczestniczą w kontrolowaniu interakcji międzykomórkowych (Igsf1) lub procesów różnicowania komórek oraz ich migracji, na przykład przez aktywację receptorów Eph.

#### Publikacja nr 2

Funkcja Urotensyny II (Uts2) jest dobrze poznana, peptyd ten uważany jest za jeden z najsilniejszych środków zwężających naczynia krwionośne u ssaków. W schorzeniach takich, jak pierwotne nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, niewydolność serca i cukrzyca typu II, obserwuje się zwiększoną ekspresję mRNA i w związku z tym peptyd ten występuje w znacznie wyższym stężeniu w osoczu. Praca komórek nadnerczowych podlega także kontroli, w której uczestniczą inne elementy niż oś HPA w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, takie jak: klasyczne substancje wydzielane przez same nadnercza: angiotensyna II (AngII) i jony  $K^+$  oraz peptydy, takie, jak adiponektyna, oreksyna, leptyna i neuromedyna, których wpływ na funkcje nadnerczy został poznany zarówno w warunkach *in vivo*, jak *in vitro*. W roku 2006, Albertin i wsp. zaproponowali, aby grupę peptydów, mających wpływ na czynność nadnerczy, rozszerzyć o urotensynę II (Uts2), ten neuropeptyd stał się obiektem analizy, której wyniki przedstawiono w tej publikacji. Wykonano analizę mikromacierzy, która została potwierdzona innymi technikami biologii molekularnej (PCR). Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wskazują, że 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 przez habilitantkę 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.

#### Publikacja nr 3

Utrzymanie równowagi energetycznej organizmu polega m. in. na oddziaływaniu pomiędzy hormonami nadnerczy a oreksygennymi lub anoreksygennymi peptydami podwzgórza. Wśród takich peptydów jest galanina, której funkcja pod tym względem jest dobrze poznana, powszechnie wiadomo bowiem, że ulega ona ekspresji w jądrach przykomorowych podwzgórza i stymuluje wydzielanie hormonu wzrostu, reguluje po posiłkowej perystaltykę jelit, a także odgrywa znaczącą rolę w regulacji wydzielania hormonów steroidowych, oddziałując poprzez specyficzne receptory obecne w komórkach kory nadnerczy (Galr1, Galr2 i Galr3). Badania dotyczące analizy ekspresji Ala, Galp i ich receptorów w narządach osi HPA, habilitantka przeprowadziła na szczurach obu płci w okresie ontogenezy, w wyniku podawania ACTH, w kompensacyjnym wzroście gruczołu indukowanego jednostronną adrenalectomią i regeneracji gruczołu. Analizę wykonano przy użyciu różnych technik molekularnych.

Uzyskane metodą mikromacierzy wyniki w połączeniu z pozostałymi tworzą obraz, który wskazuje, że ewentualny wpływ obu peptydów na funkcje komórek kory nadnerczy był związany z aktywacją receptorów Gal, przede wszystkim Galr2. Wyniki analiz mikromacierzowych prezentowanej pracy, autorzy wykorzystali także jako źródło informacji w projekcie, który uzyskał finansowanie Narodowego Centrum Nauki (2015/17/D/NZ4/02294).

### **III. Ocena aktywności naukowej oraz dokonań dydaktycznych i organizacyjnych poza osiągnięciem habilitacyjnym**

Zainteresowania naukowe habilitantki dotyczą badań naukowych z zakresu endokrynologii i neuroendokrynologii doświadczalnej. Tematyka badawcza skupia się przede wszystkim nad wpływem biologicznie czynnych peptydów na różnicowanie, wzrost i czynność komórek kory nadnerczy oraz czynność osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA). Habilitantka bada procesy oddziaływania pomiędzy komórkami gruczołu a peptydami podwzgórza (np. adropiny, leptyny (Ob), oreksyny (OX), peptydu Galp, alarin (Ala), visfatyny, nesfatyny, ghreliny (Ghrel), urotensyny (Uts2), wisfatyny (Nampt), neuromedyny U (NMU), neuromedyny S (NMS), neuropeptydu B (NPB) oraz neuropeptydu W (NPW)). Wykorzystuje w swojej pracy naukowej różnorodne modele doświadczalne oparte na modelowym organizmie, jakim jest szczur, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, m. in. świeżo izolowane komórki kory nadnerczy, skrawki nadnerczy, pierwotne hodowle komórek kory nadnerczy, hodowle prawidłowych i nowotworowych komórek ludzkich nadnerczy, a także hodowle komórek prawidłowych i nowotworowych pozostałych narządów wewnętrznych, w tym ludzkich prostat i osteoblastów. W warunkach *in vivo* wykorzystuje doświadczenia oparte na różnych typach wzrostu nadnerczy, m.in. ACTH-zależny wzrost nadnerczy, wzrost kompensacyjny gruczołu czy indukowaną enukleacją regenerację kory nadnerczy szczura, często stosowaną w endokrynologii doświadczalnej w celu poszukiwania komórek macierzystych kory, które budzą zainteresowanie nie tylko z punktu widzenia poznania prawidłowych czynności gruczołu, ale również etiologii i patofizjologii nowotworów. Nawiązała współpracę naukową z wieloma ośrodkami naukowymi w kraju i zagranicą.

Habilitantka jest autorem lub współautorem 31 oryginalnych publikacji naukowych (w 5 jako pierwszy autor: IF 8,758; MNiSW 155) oraz 1 pracy pogładowej (IF 0,100; MNiSW 20). Łączna wartość IF wynosi 79,555, natomiast MNiSW 1243 punktów.

Całkowita liczba cytowań bez autocytowań – 405 / 308, Ineks Hirscha: 13 (wg bazy Web of Science).

Habilitantka swoje prace opublikowała w następujących czasopismach: *Peptides*, *Int J Mol Med.*, *Int J Endocrinol*, *Folia Histochem Cytobiol*, *Biomed Res Int*, *Front Endocrinol (Lausanne)*, *Clin Endocrinol (Oxf.)*, *Oncol Rep*, *Int J Mol Sci*, *Oncol Lett*, *Nutrients*, *Adv Clin Exp Med.*, *Biomedicines*.

Pani dr Marianna Tyczewska uczestniczyła aktywnie w 17 zjazdach ogólnokrajowych i 1 zjeździe zagranicznym przedstawiając łącznie 18 streszczeń swoich prac naukowych. Za osiągnięcia w pracy naukowej habilitantka otrzymała liczne nagrody i wyróżnienia.

Habilitantka była kierownikiem grantu Sonata NCN w latach 2015-2019 (2015/17/D/NZ4/02294), pt. „Profil ekspresji wybranych genów związanych ze wzrostem, różnicowaniem i czynnością komórek kory nadnercza szczura w przebiegu indukowanej enukleacją regeneracji gruczołu”, oraz wykonawcą w różnych grantach i projektach naukowych (NCN, MNiSW, Diamentowy Grant).

Pełniła funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim pt. „Nampt (wisfatyna/PBEF) a regulacja aktywności fizjologicznej osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) szczura” (mgr Piotr Celichowski, 2017 rok). Ponadto sprawowała opiekę nad studentami II roku kierunku lekarskiego Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w ramach przedmiotu pt. Moduł nauka.

Pani dr Marianna Tyczyńska 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. Przygotowuje materiały dydaktyczne, pytania sprawdzające wiedzę typu otwartego, a także pytania testowe na testy zaliczeniowe oraz egzaminy.

Pani dr Marianna Tyczewska jest zaangażowana w rozwój swojego miejsca pracy – Zakładu Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu poprzez rozwój nowoczesnych metod obrazowania w telemedycynie (wykorzystanie mikroskopu w telemedycynie), nowoczesnych metod dydaktycznych ułatwiających naukę i technikę przygotowywania preparatów i analizy zdjęć preparatów tkanek i narządów podczas nauki histologii (wykorzystanie m.in. kanału Youtube). Ponadto zajmowała się dokumentacją naukową projektów realizowanych w ramach swojej działalności naukowej.

Habilitantka brała czynny udział w propagowaniu wiedzy wśród mieszkańców województwa wielkopolskiego oraz uczniów podczas Poznańskiej Nocy Naukowców w 2008 roku.

## **Podsumowanie**

Pani dr n. med. Marianna Agnieszka Tyczyńska posiada znaczący dorobek naukowy oraz dydaktyczny. Stwierdzam, że Kandydatka spełnia kryteria określone w Art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) dla osób ubiegających się o stopień doktora habilitowanego. Wnoszę o dopuszczenie Pani dr n.med. Marianny Agnieszki Tyczyńskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

KIEROWNIK  
KLINIKI ENDOKRYNOLOGII CMKP

  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Złoczewski

