

UCHWAŁA KOMISJI HABILITACYJNEJ Z DNIA 23.01.2018 ZAWIERAJACA OPINIĘ W SPRAWIE NADANIA STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO NAUK MEDYCZNYCH DR MED. Mateuszowi Siedlińskiemu.

Komisja habilitacyjna w składzie:

- Przewodniczący: Prof. dr hab. Rafał Pawliczak –UM w Łodzi
- Sekretarz: Prof. dr hab. Lucyna Mastalerz – UJ CM w Krakowie
- Recenzent: Prof. dr hab. Aleksander R. Sieroń – Śląski UM w Katowicach
- Recenzent: Prof. dr hab. Kazimierz Roszkowski – Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Warszawa
- Recenzent: Prof. dr hab. Marek Sanak - UJ CM w Krakowie
- Członek: Prof. dr hab. Tadeusz Płusa – Szpital św. Anny-Piaseczno
- Członek: Dr hab. Mirosław Bik-Multanowski, prof. UJ – UJ CM w Krakowie

działając na podstawie art. 16 ust. 1 i 2, art. 18a ust. 8 i 11 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm.), § 12 i 14 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn. 10 listopada 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. 2015, poz 1842), § 4 i 5 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn. 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. Nr 196, poz. 1165) oraz na podstawie postanowienia Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 11 września 2017 r. powołującego komisję habilitacyjną w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Mateusza Siedlińskiego podjęła jednogłośnie w głosowaniu jawnym uchwałę wyrażającą pozytywną opinię w sprawie nadania dr Mateuszowi Siedlińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

UZASADNIENIE

Komisja Habilitacyjna po zapoznaniu się z autoreferatem, wykazem opublikowanych prac naukowych, materiałami dotyczącymi osiągnięć dydaktycznych, współpracy z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi, działalnością popularyzującą naukę przez dr Mateusza Siedlińskiego oraz opiniami Recenzentów:

Prof. dr hab. Aleksander R. Sieroń – Śląski UM w Katowicach

Prof. dr hab. Kazimierz Roszkowski – Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Prof. dr hab. Marek Sanak - UJ CM w Krakowie

ustaliła co następuje:

PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ, Stopnie naukowe:

Pan dr n. med. Mateusz Siedliński studiował na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w latach 2000-2005. Uzyskał stopień magistra w zakresie biotechnologii, specjalizacja biologia molekularna, na podstawie pracy magisterskiej wykonanej w Zakładzie Biotechnologii Medycznej pod kierunkiem prof. dr hab. Józefa Dulaka. W latach 2005-2009 Habilitant podjął studia doktoranckie w Zakładzie Epidemiologii Uniwersyteckiego Centrum Medycznego Groningen w Holandii. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskał 28.10.2009 r. na podstawie rozprawy „Genetic and environmental determinants of lung function in general population”. Promotorami w przewodzie doktorskim były Panie Profesor Marike Boezen i Dirkje Postma z Groningen oraz Jet Smit z Utrechtu. Od 2012 roku Pan dr Mateusz Siedliński pracował w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum na stanowisku asystenta, a od roku 2015 na stanowisku adiunkta.

OCENA CYKLU PUBLIKACJI ZŁOŻONYCH JAKO OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe pt „Genetyczne i epigenetyczne mechanizmy uzależnienia od nikotyny, patogenezы astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” jest zbiorem 4 powiązanych tematycznie oryginalnych publikacji. Łączny IF tych publikacji wynosi 21,3. Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich artykułów. Prace wykazują spójność tematyczną i zgodność z podanym tematem osiągnięcia naukowego. Kandydat uzyskała zgodę współautorów na wykorzystanie prac do rozprawy habilitacyjnej. Swoј udział procentowy w poszczególnych publikacjach oszacowała Habilitant wysoko.

Pan dr Mateusz Siedliński przedstawił jako swoje osiągnięcie naukowe cykl 4 prac oryginalnych dotyczących czynników ryzyka oraz biomarkerów przewlekłych chorób układu oddechowego: astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w kontekście etiologicznej predyspozycji genetycznej oraz interakcji genetyczno-środowiskowych.

I.) W opublikowanej w 2011 r. w Thorax pracy „Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD” Pan dr Mateusz Siedliński poszukiwał polimorfizmów genetycznych wykazujących asocjację z cechami nałogu palenia papierosów u chorych na POChP. W tym dużym wielośrodkowym badaniu przesiewowym genomu stwierdzona została na poziomie istotności

statystycznej wymaganym dla GWAS zależność między wariantami dwóch receptorów nikotynowych (CHRNA3 i CHRNA5) a wiekiem rozpoczęcia palenia tytoniu.

2.) Opublikowana w 2013 r. w Human Genetics praca oryginalna „Dissecting direct and indirect effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) miała na celu analizę interakcji genetyczno-środowiskowych w oparciu o wyniki badania GWAS przeprowadzonego w grupie chorych na POChP i skupiła się na chromosomowym regionie 15q25, w którym się lokalizują wspomniane receptory nikotynowe oraz gen dla białka regulatorowego-2 wiążącego sekwencje DNA (IREB2). W pracy tej wykazano, że udział zmienności CHRNA3 w wieloczynnikowej korelacji między zapadalnością na POChP a liczbą wypalanych papierosów wzrasta dzięki zjawisku epistazy, po uwzględnieniu zmienności IREB2.

3.) W opublikowanej w 2012 r. w Epigenetics pracy dotyczącej asocjacji między stężeniem CRP a stopniem metylacji cytozyny w obrębie wysp CpG Pan dr Mateusz Siedliński ponownie przeanalizował interakcje genetyczno-środowiskowe leżące u podstaw przewlekłych chorób płuc. Materiałem do badania była duża grupa chorych na wrodzony niedobór alfa1 -antytrypsyny, którzy są szczególnie wrażliwi na rozwój rozedmy. Wynikiem tego badania było wykazanie mniejszej metylacji cytozyny u osób palących tytoń. Ponadto w pracy zaproponowano mechanizm regulacji ekspresji CRP w oparciu o odsetek metylacji w sekwencjach promotorowych dla czynnika transkrypcyjnego RUNX3 i kinazy JAK3 oraz dla keratyny (KR TI).

4.) W roku 2014 ukazała się w FASEB Journal czwarta praca Pana dr Mateusza Siedlińskiego, włączona do jego osiągnięcia habilitacyjnego, zatytułowana „Genome wide QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a posttranslational regulator of serum uPAR levels”. Biomarkerem analizowanym w próbkach od chorych na astmę i POChP było rozpuszczalne białko uPAR, znane jako receptor urokinazy. Posługując się poziomem krążącego uPAR jako locus ilościowym, w badaniu GWAS ustalono, że pozostaje ono pod kontrolą aktywności genu dla kalikreiny (KLKB1). Zwiększona aktywność kalikreiny osocza okazała się maskować u chorych wpływ genetycznej zmienności czynnika XII, którego korelacje z uPAR było obserwowane jedynie w grupie kontrolnej.

Prace te były licznie cytowane, odpowiednio 53, 27, 8 i 17 razy (grudzień 2017, baza SCOPUS).

Wszyscy trzech Recenzenci pozytywnie ocenili prezentowany cykl publikacji. Tematy badawcze i wnioski płynące z prac mają nie tylko wartość naukową ale także i praktyczną.

W swej recenzji Prof. Aleksander R. Sieroń podkreśla – „iż, z klinicznego punktu widzenia można stwierdzić, że badania są kolejnym, ważnym krokiem nowoczesnego podejścia do pacjenta mającym w przyszłości umożliwić osobniczą indywidualizację terapii. W przypadku ocenianego osiągnięcia naukowego spersonifikowanie obejmuje podwaliny pod terapię odwykową od nikotyiny. Jest to ważne,

ponieważ zwłaszcza przewlekła obturacyjna choroba płuc należy do grupy chorób szczególnie nękających współczesne społeczeństwa i ma potwierdzony związek z paleniem papierosów. Prace zostały opublikowane w liczących się czasopismach i w nich Kandydat koncentrował się na określeniu relacji pomiędzy POChP i nałogiem palenia . Wykorzystał do tego celu badania genetyczne i epigenetyczne określając w nich status czynnika ryzyka jakim jest palenie tytoniu, a także po części pozycji biomarkera, którym w pracy był urokinazowy aktywator plazminogenu. Mimo, że prace te nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytania, które stawia sobie klinicysta, jak wskazać związek między polimorfizmem genów a paleniem tytoniu , to wnioski wynikające z tych prac pozwalają na przybliżenie finalnego czasu personalizacji terapii odwykowej od nikotyny dla pacjentów z badanych grup chorych.

Pan Prof. Kazimierz Roszkowski w swojej recenzji podkreśla, iż uzyskane w prezentowanym ciągu prac wyniki pozwalają na postawienie przez Kandydata niezwykle istotnych i nowatorskich wniosków:

1. Polimorfizmy genetyczne rejonu genu CYP2A6 mogą wpływać na liczbę obecnie wypalanych papierosów u pacjentów z co najmniej 2-gim stadium rozwoju POChP.
2. Efekt polimorfizmów genów CHRNA3 i CHRNAS na rozwój POChP jest w znaczący sposób mediowany przez ich wpływ na palenie tytoniu, podczas gdy efekt polimorfizmu w genie IREB2 na rozwój POChP wydaje się być niezależny od palenia tytoniu.
3. U pacjentów z niedoborem alpha1-antytrypsyny palenie tytoniu jest odpowiedzialne za globalną demetylację miejsc CpG w genomie, ze znaczącym efektem w genach takich jak TGFBI.
4. Polimorfizm rs4253238 w promotorze genu KLKB1 stanowi posttranslacyjny mechanizm regulujący poziom scuPAR w surowicy pacjentów z POChP lub astmą oraz u osób zdrowych.

Recenzent bardzo wysoko ocenił dorobek naukowy dr Mateusza Siedlińskiego, który jest współautorem 22 oryginalnych prac naukowych w tym 19 pełno tekstowych i 3 w formie listów do redakcji oraz 1 komentarza redakcyjnego i 1 artykułu poglądowego. Recenzent uważa, iż Jego osiągnięcie naukowe: : „Genetyczne i epigenetyczne mechanizmy uzależnienia od nikotyny, patogenezy astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc" stanowi bardzo istotny i oryginalny wkład w rozwój biologii medycznej.

Prof. Marek Sanak podkreślił w swojej recenzji, iż istotne wnioski dotyczą zróżnicowania podłoża genetycznego odpowiedzialnego za nałóg palenia tytoniu oraz genetycznie uwarunkowanej podatności na zachorowanie na POChP. Wykazane zostały modyfikacje epigenetyczne wykrywane w komórkach krwi obwodowej pod wpływem palenia tytoniu, które mogą się przyczyniać do przebudowy płuca w POChP oraz do wyjaśnienia genetycznej regulacji poziomu biomarkerów związanych z odpowiedzią

zapalną w astmie i POChP. Zgodnie z załączonymi do dokumentacji postępowania habilitacyjnego oświadczeniami współautorów Habilitant miał znaczący wpływ na ostateczną wersję opublikowanych prac, a jego wiodący udział polegał na opracowaniu danych genetycznych i fenotypowych, wykonaniu analiz asocjacyjnych i sformułowaniu wyników i wniosków końcowych.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Recenzenci zgodnie podkreślają, iż dorobek naukowy jest w pełni wystarczający w postępowaniu o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych. Kandydat bierze aktywny udział w licznych międzynarodowych konferencjach naukowych jako prezynter dorobku naukowego zespołów badawczych oraz przewodniczący sesji tematycznych.

Dorobek naukowy dr med. Mateusza Siedlińskiego obejmuje:

Habilitant jest współautorem 22 oryginalnych prac naukowych (19 pełnotekstowych i 3 w formie listów do redakcji), 1 komentarza redakcyjnego i 1 artykułu poglądowego indeksowanych w bazie Pubmed (w 12 z nich Habilitant jest pierwszym autorem). Ich sumaryczny współczynnik Impact Factor wynosi 117,2 (w tym 21,3 w ramach 4 prac z osiągnięcia naukowego). Prace były cytowane 377 razy a indeks Hirscha wynosi 11.

Wyniki badań były przedstawione na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych. Habilitant zdobył 3 nagrody za jedne z najlepszych prac nadesłanych na daną konferencję. Najczęściej cytowaną pracą, w której Habilitant jest współautorem, jest artykuł w czasopiśmie Human Molecular Genetics pt. „A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13” (90 cytacji). Natomiast, najczęściej cytowaną pracą, w której Habilitant jest pierwszym autorem, jest artykuł w czasopiśmie Thorax pt. „Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD” (45 cytacji).

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACYJNA

Kierownik grantu w 2017 roku SONATA BIS Narodowego Centrum Nauki pt. „Kinaza sfingozyny 1 jako modulator funkcji naczyniowej -- mechanizmy i możliwości terapeutyczne”.

Od 2013r. do 2017r., w ramach grantu SONATA Narodowego Centrum Nauki, którego Habilitant był kierownikiem, prowadził badania nad transkryptomoczną analizą systemu naczyniowego w mysim modelu nadciśnienia tętniczego indukowanego angiotensyną II.

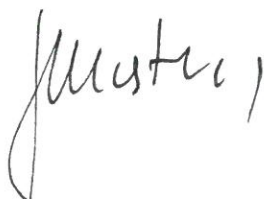
Bardzo aktywny okres działalności naukowej Habilitanta miał miejsce po uzyskaniu stopnia doktora, kiedy przebywał na stażach naukowych w renomowanych ośrodkach zajmujących się badaniami

naukowymi chorób układu oddechowego. Był to Instytut Badawczy Astmy i POChP w Groningen oraz Channing Laboratory Uniwersytetu Harvarda w Bostonie. Wśród ważniejszych publikacji z tego okresu należy wyróżnić opublikowaną w *Allergy* pracę o nowatorskim podejściu do lokalizacji miejsc genomowych odpowiedzialnych z astmę, przez badanie asocjacyjne z cechami ilościowymi. Przyniosła ona odkrycie miejsc regulatorowych dla nadreaktywności oskrzeli zlokalizowanych na chromosomie 17q21.

WNIOSEK KOŃCOWY

W oparciu o kryteria oceny ujęte w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. Nr 196, poz. 1165) - na podstawie powyżej przedstawionych przesłanek Komisja pozytywnie oceniła osiągnięcia naukowo-badawcze dr Mateusza Siedlińskiego i wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum o nadanie dr Mateuszowi Siedlińskiemu tytułu dr habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

Sekretarz Komisji



Prof. dr hab. Lucyna Mastalerz

Przewodniczący Komisji



Prof. dr hab. Rafał Pawliczak