

dr hab. Małgorzata Żychowska
Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy
ul. Sportowa 2
85-091 Bydgoszcz

Bydgoszcz, 26.04.2021

RECENZJA

Dorobku naukowego i dydaktycznego dr Tomasza Powrózka w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Recenzja została sporządzona na wniosek Rady ds. Stopni Naukowych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (Uchwała z dnia 19.02.2021), pismo z dnia 15.03.2021 (na podstawie art. 221 ust 4-5 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.).

Ogólna charakterystyka Kandydata

Pan dr Tomasz Powrózek w 2012 roku ukończył studia magisterskie na kierunku Analityka Medyczna na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. W 2012 roku Habilitant uzyskał prawo wykonywania zawodu oraz tytuł diagnosty laboratoryjnego. Cztery lata później, w roku 2016 uzyskał stopień doktora nauk medycznych w specjalności biologia medyczna, nadany przez Radę Wydziału II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Podstawą nadania stopnia doktora była dysertacja zatytułowana: „Ocena mikroRNA i metylacji rejonów promotorowych genów supresorowych we wczesnej diagnostyce raka płuca”. Wspomniana rozprawa została obroniona z wyróżnieniem. W roku 2016, równoległe z uzyskaniem stopnia doktora, Kandydat podjął zatrudnienie w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, do roku 2019 na stanowisku asystenta, w kolejnych latach adiunkta. Podczas swojej pracy zawodowej Habilitant wykazywał dużą aktywność naukową, czego efektem są 23 artykuły z listy „A” oraz wysoki współczynnik IF (67,306 przed oraz 62,620 po uzyskaniu stopnia doktora).

Ocena głównego osiągnięcia naukowego.

Jako główne osiągnięcie dr Tomasz Powróżek przedstawił monotematyczny ciąg 5 publikacji zebranych pod wspólnym tytułem: „Molekularne markery predykcyjne niedożywienia i kacheksji u chorych na nowotwory głowy i szyi poddanych radykalnej radioterapii”. Wartość punktowa publikacji wchodzących w skład ciągu wynosi 17,493 IF (510 pkt MNiSW). We wszystkich publikacjach dr Tomasz Powróżek był pierwszym oraz korespondencyjnym autorem. Trzy z publikacji dotyczą polimorfizmu genetycznego (H1, H3 oraz H5) oraz dwie analizie miRNA (H2, H4). Wspólnym celem publikacji H1-H5 było określenie wartości predykcyjnej polimorfizmów genetycznych (SNPs), czy też ekspresji miRNA na szanse rozwoju niedożywienia lub kacheksji u chorych z nowotworami głowy i szyi poddanych radykalnej radioterapii.

W publikacji H1 zatytułowanej „*Relationship between TNF- α -1031 T/C gene polymorphism, plasma level of TNF- α and risk of cachexia in head and neck cancer patients*” autorstwa Tomasza Powróżeka i wsp. wydanego w czasopiśmie *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* w 2018 roku, Autorzy ocenili związek pomiędzy polimorfizmem w *TNF- α* zlokalizowanym w sekwencji promotorowej (1031 T/C) a także z osoczym poziomem TNF- α a ryzykiem kacheksji u pacjentów z nowotworami szyi i głowy.

We wstępie Autorzy zwrócili uwagę na związek niedożywienia i kacheksji występującej w przebiegu choroby nowotworowej z ogólnoustrojowym stanem zapalnym będącego efektem obecności guza. Do analizy wybrano jedną z ważnych cytokin prozapalnych (TNF- α). Długotrwały stan utrzymywania się wysokiego stężenia tej cytokiny w organizmie prowadzi do stopniowej lipolizy w komórkach tkanki tłuszczowej czy też rozpadu białek mięśniowych, których efektem jest rozwój niedożywienia lub/i kacheksji. W przeprowadzonych badaniach oprócz analizy występowania polimorfizmu w genie kodującym *TNF- α* określono zależność poszczególnych zestawień alleli z osoczym stężeniem kodowanej przez ten gen cytokiny, a także wpływem tych czynników na stan odżywienia i szansę rozwoju wyniszczenia u chorych na nowotwory złośliwe. Badania przeprowadzono przed oraz po RT. W wyniku analizy uzyskanych wyników badań stwierdzono, że chorzy z genotypem CC w rejonie polimorficznym *TNF- α* mają wyższe stężenie krążącej cytokiny w osoczu w związku z czym są predysponowani do rozwoju niedożywienia towarzyszącego rozwojowi guza, jak również wykazują wysokie ryzyko rozwoju niedożywienia w trakcie RT. Osoby z genotypem CC

i BMI<24,9 mieli 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo utraty masy ciała powyżej 5% w trakcie RT w porównaniu z osobami o wyższym BMI i innym genotypem. W związku z powyższym Autorzy stwierdzili, że analiza polimorfizmów w *TNF-α* (T/C) może być pomocna w przewidywaniu ciężkości stanu niedożywienia przed rozpoczęciem RT oraz stanowić czynnik predykcyjny progresji niedożywienia. Warto zwrócić uwagę, że badania, w których oznaczany jest polimorfizm genetyczny oraz jego wpływ na stężenie produktu białkowego są stosunkowo rzadko wykonywane. Do kompletnej analizy brakuje jedynie oznaczenie wewnątrzkomórkowego stężenia tego białka - w przypadku omawianej publikacji - w komórkach krwi.

W publikacji H2 zatytułowanej „*miRNA-130a significantly improves accuracy of SGA nutritional assessment tool in prediction of malnutrition and cachexia in radiotherapy treated head and neck cancer patients*” autorstwa dr Tomasza Powrózka i wsp. wydanej w czasopiśmie *Cancers* w 2018 roku, autorzy zbadali możliwość wykorzystania krążącego we krwi miRNA-130a w prognozowaniu kacheksji nowotworowej u pacjentów poddanych radioterapii. Przeprowadzone wcześniej badania z wykorzystaniem hodowli komórkowych wskazywały na wpływ cząsteczek miRNA 130a na stężenie TNFα krążącego we krwi. W omawianej publikacji, autorzy przeprowadzili analizę wpływu miRNA 130a *in vivo* u pacjentów z nowotworem głowy i szyi oraz ocenili możliwość wykorzystania miRNA 130a jako markera molekularnego. Ważnym aspektem praktycznym tej pracy była próba połączenia skali SGA (będąca narzędziem klinicznym) z markerem molekularnym w celu predykcji i diagnostyki wyniszczenia nowotworowego.

Uzyskane wyniki badań *in vivo* wskazały na ujemną korelację pomiędzy badanym miRNA a poziomem TNFα w osoczu krwi pacjentów z nowotworem głowy i szyi. Dodatkowo wykazano, że pacjenci u których stwierdzono niską ekspresję miRNA 130a poddani RT narażeni byli na większy ubytek masy ciała podczas RT. Co więcej, chorzy u których występuje niska ekspresja miRNA 130a oraz wysokie stężenie TNF-α obarczeni są zwiększonym ryzykiem wczesnego zgonu w porównaniu z pozostałymi chorymi. Wyniki badań uzyskane przez autorów opracowania umożliwiają uzupełnienie dotychczasowej diagnostyki opartej o skalę SGA o badanie molekularne mikroRNA 130a w celu bardziej precyzyjnej kwalifikacji pacjentów do tzw. grup ryzyka rozwoju niedożywienia i kacheksji podczas choroby i radioterapii.

Publikacja H3 zatytułowana: *Relationship between -2028 C/T SELP gene polymorphism, concentration of plasma P-selectin and risk of malnutrition in head and neck cancer patients* autorstwa Tomasza Powrózka i wsp. wydana w czasopiśmie *Pathology and Oncology*

Research w 2019 roku, dotyczy badania związku pomiędzy polimorfizmem -2028 C/T w genie kodującym selektynę P a niedożywieniem u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Wybór genu oparty był o dane literaturowe, w których donoszono o zwiększaniu się ekspresji selektyny P w odpowiedzi na wzrastający stan zapalny. W badaniach oceniono wpływ wcześniej nieopisanego polimorfizmu SNP (-2028 C/T) w sekwencji promotorowej *SELP* na szansę rozwoju niedożywienia u chorych na NGiS leczonych za pomocą radykalnej RT.

Analiza wyników badań wskazała, że szansa rozwoju niedożywienia u nosicieli allelu C (CC lub TC) była istotnie wyższa niż u homozygot TT.

Nosicielstwo allelu C wiązało się także z pogorszeniem stanu odżywienia organizmu poprzez m.in. obniżenie się w surowicy krwi stężenia białka całkowitego w wyniku RT. Co więcej, autorzy stwierdzili, że homozygoty CC wykazują ponad 7-krotnie większe ryzyko skrócenia czasu życia wśród chorych na nowotwory głowy i szyi. Ponadto, allel C był związany ze wzrostem u jego nosicieli stężenia selektyny P, co wpłynęło na nasilenie stanu zapalnego.

W związku z powyższym autorzy wykazali, że osoby posiadające ten allel w miejscu polimorficznym -2028 w *SELP* są w grupie ryzyka wystąpienia ciężkiego niedożywienia w trakcie radykalnej RT.

W kolejnej publikacji (publikacja hab. nr 4) zatytułowanej *Combined analysis of miRNA-181a with phase angle derived from bioelectrical impedance predicts radiotherapy-induced unfavorable changes in the body composition of head and neck cancer male patients*, autorstwa Tomasza Powrózka i wsp. wydanej przez czasopismo *Head and Neck* w 2019 roku jest kontynuacją poszukiwania czynników predykcyjnych, które pozwoliłyby na selekcję chorych z największym prawdopodobieństwem negatywnych zmian w składzie ciała prowadzących do niedożywienia w trakcie terapii. W omawianej pracy zastosowano nowe podejście do problemu niedożywienia, polegające na analizie zmian składu ciała związanego ze stosowaną terapią przeciwnowotworową. Pomimo, że w bieżącej literaturze coraz więcej jest doniesień, w których zmiany w składzie ciała kojarzone są ze zmianami w ekspresji genów, to badania oparte na połączenia parametrów uzyskanych z BIA z markerami molekularnymi, takimi jak np. mikroRNA-181a w aspekcie predykcji niedożywienia i niekorzystnych zmian w składzie ciała, które mogą się nasilać w trakcie RT należą do rzadkości. Analizując wpływ RT na stan odżywienia chorych z jednoczesną obecnością (kombinacja obu markerów) autorzy stwierdzili istotne pogorszenie takich parametrów, jak: masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała czy też sucha masa beztłuszczowa w porównaniu do pozostałych chorych. Za pomocą modelu wieloczynnikowej analizy przeżycia stwierdzono, że niekorzystna kombinacja parametrów składu ciała oraz miRNA ponad 5-krotnie zwiększa ryzyko skrócenia czasu życia

chorych na NGiS. Taka analiza grupy czynników mających związek z odpowiedzią na RT czy też z długością przeżycia osób z NGiS pozwala jeszcze przed rozpoczęciem leczenia wyselekcjonować chorych, u których prawdopodobieństwo rozwoju niedożywienia jest większe.

Publikacja H5 pt: *AA genotype of PLIN1 13041A>G as an unfavorable predictive factor of malnutrition associated with fat mass loss in locally advanced head and neck cancer male patients treated with radiotherapy* autorstwa Tomasza Powrózka i wsp. wydana w czasopiśmie *Supportive Care in Cancer* w 2020 roku dotyczy analizy polimorfizmu 13041A>G w genie kodującym perylipinę i jego związku z utratą masy tłuszczowej i niedożywieniem pacjentów z NGiS leczonych z zastosowaniem RT. Białko to ma za zadanie ochronę kropeł tłuszczów ze zmagazynowanymi wewnątrz triglicerydami (TG) przed dostępem lipaz HSL i ATGL, a przez to reguluje proces magazynowania i rozkładu tłuszczów w stanie równowagi energetycznej organizmu. Podczas głodzenia perylipina wspomaga rozkład TG przez lipazy. Dlatego wybór genu do analizy w kontekście niedożywienia jest trafiony, ponadto działanie perylipiny może być zależne od wariantów polimorficznych w kodującym ją genie. Autorzy wykazali istotny związek badanego polimorfizmu ze stanem odżywienia chorych na NGiS leczonych RT jedynie w grupie mężczyzn. Niekorzystnym allelem okazał się allel A, który predysponował (zwłaszcza homozygoty) do większych ubytków masy tłuszczu podczas RT. Dlatego, nawiązując do konkluzji przedstawionej przez autorów opracowania, oznaczenie określonych genotypów u chorych na NGiS na etapie planowania terapii może stanowić nieinwazyjny marker predykcyjny niedożywienia czy też kacheksji, która może wystąpić podczas RT.

W podsumowaniu warto podkreślić wysoką wartość punktową przedstawionego ciągu monotematycznego oraz to, że Kandydat był we wszystkich pracach pierwszym i korespondencyjnym autorem. Dorobek naukowy Pana doktora jest ukierunkowany na konkretny rodzaj choroby nowotworowej i stosowanej radioterapii. Poszukiwanie genów markerowych, jak i zagadnienia związane z epigenetyką mają duże znaczenie zarówno naukowe, jaki i możliwe zastosowanie w praktyce. Dlatego przedstawiony do recenzji główny dorobek oceniam wysoko, jako stanowiący znaczny wkład w rozwój nauk medycznych.

Ocena pozostałego dorobku dr Tomasza Powrózka.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr Tomasz Powrózek był autorem lub współautorem 28 publikacji naukowych (w tym 21 prac oryginalnych). Aktywność naukowa Kandydata tak przed

uzyskaniem stopnia doktora jak również w późniejszym okresie jest znaczna, o czym świadczy m.in. wysoki IF tak przed, jak i po doktoracie (62,620 IF). W ośmiu pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora Kandydat był 1 autorem, w 7 drugim. Tematyka prac jest konsekwentnie związana z zainteresowaniami naukowymi Habilitanta, tj. z poszukiwaniem polimorfizmów genetycznych, genów markerowych czy kandydujących, analizą miRNA i możliwym wykorzystaniem uzyskanych wyników w celu poprawy diagnostyki, głównie w nowotworach głowy i szyi. Artykuły naukowe zostały wydane w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (IF). Oceniany dorobek naukowy stanowi znaczny wkład do rozwoju dziedziny nauk medycznych.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej Uczelni, instytucji, w szczególności zagranicznej.

Dr Tomasz Powrózek współpracuje m.in. z The Shraga Segal Department of Microbiology, Immunology and Genetics, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel. Jako efekt współpracy Kandydat przedstawił publikację naukową.

Ponadto był członkiem komitetów organizacyjnych w ramach współpracy z międzynarodową organizacją akademicką Global Century Science Group, był członkiem komitetu organizacyjnego międzynarodowej konferencji naukowej: *5th Annual Global Cancer Conference-2018 (GCC-2018)*. PCS. Wiedeń, Austria 10- 11.11.2018, w ramach współpracy z międzynarodową organizacją Scientific Federation, był członkiem komitetu organizacyjnego międzynarodowej konferencji naukowej: *2nd World Congress on Clinical Research & Biomarkers*. Scientific Federation. Toronto, Kanada 17-18.09.2018

Dr Tomasz Powrózek od 2015 roku jest członkiem dwóch towarzystw naukowych *The International Association for the Study on Lung Cancer (IASLC)* - od 2015 *European Respiratory Society (ERS)*. Kandydat należy do kolegium edytorskiego kilku czasopism o zasięgu międzynarodowym, przykładowo *BMC Cancer* (IF= 3,150), *Current Genomics* (IF= 2,630), czy *Molecular Medicine Reports* (IF= 2,100). 15-krotnie brał udział czynny w konferencjach.

Aktywność Kandydata we współpracy z krajowymi ośrodkami pozauczelnianymi jest także znacząca. Współpracuje m.in. z Katedrą i Kliniką Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, z Centrum Onkologii Instytutu im.

Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, z Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie, 1 Wojskowym Szpitalem Klinicznym w Lublinie. Efektem wspomnianych współpracy są publikacje naukowe.

Dr Tomasz Powrózek był także wykonawcą wraz z Ośrodkiem Terpa w Lublinie w projekcie finansowanym z budżetu Unii Europejskiej: „*Żyj bez stresu, żyj bez bólu - Uniwersytecki Program Edukacyjny*”.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Od 2016 roku Pan Doktor prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotu fizjologia człowieka dla studentów kilku wydziałów i kierunków studiów, w języku polskim oraz angielskim. Jest także opiekunem studentów zagranicznych m.in. kierunku lekarskiego.

Jest także promotorem pomocniczym 2 prac doktorskich oraz promotorem 4 prac magisterskich oraz 1 pracy licencjackiej, a także byłem recenzentem 2 obronionych prac magisterskich, a także opiekunem 9 prac studenckich prezentowanych w formie referatów ustnych na konferencjach krajowych i międzynarodowych

Ponadto stale podnosi swoje kompetencje dydaktyczne, odbywając szkolenie podnoszące z zakresu „*Problem based learning*” prowadzone w języku angielskim przez Profesora Edukacji Medycznej Uniwersytetu Edynburskiego Philipa Evansa. Jest uczestnikiem projektu M-Eduktor - program ustawicznego rozwoju kompetencji kadry dydaktycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Pan dr Tomasz Powrózek aktywnie uczestniczy w życiu akademickim. Jest członkiem kolegium elektorów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie na kadencję 2020-2024.

W 2019 roku został powołany przez Rektora UM na Członka Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Brał czynny udział w 2018 roku w przygotowaniu Raportu Samooceny Jednostki dla Polskiej Komisji Akredytacyjnej (PKA) dla kierunku lekarskiego (Raport I Wydziału Lekarskiego)

Znajduje się także w kolegium ekspertów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR) w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020. Aktywność organizacyjna Kandydata przejawia się także w członkowskie i przewodniczeniu komitetom organizacyjnym (7 razy był członkiem komitetu organizacyjnego, 2 razy przewodniczącym). Pan doktor należy także do Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (sekcja Onkologii, oraz sekcja Diagnostyki Klinicznej). Od 2017 roku aktywnie uczestniczy także w pracy Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego (PTF).

Jest też czynnym popularyzatorem nauki, m.in. poprzez udział w sympoziach naukowych, społecznej pracy laboratoryjnej itp.

Podczas pracy w Uniwersytecie był wielokrotnie nagradzany przez Rektora Uczelni a także jest laureatem nagrody Ministra przyznanej za pracę doktorską. Był recenzentem 269 artykułów naukowych w czasopiśmie głównie o zasięgu międzynarodowym.

Wniosek końcowy

Pan doktor Tomasz Powróżek legitymuje się spójnym dorobkiem naukowym, którego nowatorskie znaczenie dla rozwoju nauk medycznych jest bezdyskusyjne. Habilitant przedstawił do oceny całokształt dorobku naukowego, który wyraźnie przewyższa wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Dodatkowo, na uwagę zasługuje bardzo staranne przygotowanie dokumentacji i bardzo dobrze napisany autoreferat. Po zapoznaniu się z całością dokumentacji Kandydata stwierdzam, że zarówno obrany obszar badawczy jak również sylwetka naukowa Kandydata świadczy o Jego samodzielności naukowej.

W związku z wysoką oceną całokształtu dorobku Habilitanta, popieram Jego starania o nadanie stopnia dr hab. nauk medycznych. Dlatego kieruję do Wysokiej Rady ds. Stopni Naukowych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie wniosek o dopuszczenie dr Tomasza Powróżka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

dr hab. Małgorzata Żychowska, profesor UKW



