



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych

Kierownik: dr hab. Ewa Barg

Wrocław, 17.03.2023

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz całokształtu dorobku naukowego,  
dydaktycznego i organizacyjnego dr. n. med. Aleksandra Kusia,  
w związku z Jego wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego wnioskiem  
o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w  
dyscyplinie nauki medyczne.

### Podstawa formalna recenzji

Niniejsza recenzja wykonana została przez dr hab. Ewę Barg, na podstawie Uchwały Rady  
Dyscypliny Nauk Medycznych Nr 895/2022 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia  
21. grudnia 2022 roku w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu w  
sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o  
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr n. med. Aleksandra Kusia z Katedry i Kliniki Chorób  
Wewnętrznych i Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.  
Postępowanie zostało wszczęte 06.lipca 2022 roku.



## I. Informacje ogólne

Dr n. med. Aleksander Kuś jest absolwentem Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, dyplom lekarza z wyróżnieniem uzyskał w roku 2013.

Od 2013 roku związany z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, początkowo jako uczestnik studiów doktoranckich, a następnie - asystent, jednocześnie pracował w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM w Warszawie na stanowisku asystenta, a następnie starszego asystenta w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii.

Tytuł doktora nauk medycznych, na podstawie wyróżnionej dysertacji zatytułowanej „Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Graves-Basedowa i jej fenotypów”, otrzymał w 2020 roku, promotorem pracy był prof. dr hab. Tomasz Bednarczuk.

W roku 2021 Habilitant uzyskał specjalizację z chorób wewnętrznych.

Odbył 11 miesięczny staż (04.2018-03.2019) w ramach stypendium Exchange in Endocrinology Expertise (3E) program of the European Union of Medical Specialists (UMES), Section and Board of Endocrinology w Erasmus Medical Center w Rotterdamie, Holandia.

## II. Ocena dorobku naukowego

### 1. Analiza bibliometryczna

Na podstawie analizy bibliometrycznej sporządzonej w dniu 22.czerwca 2022 wynika, że dorobek naukowy Habilitanta, bez uwzględnienia cyklu prac będących osiągnięciem habilitacyjnym w myśl art. 219 ust. 1, pkt. 2b Ustawy, obejmuje prac 12 pełnotekstowych, w z sumarycznym IF 48,556, w tym 5 prac po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Ponadto Habilitant jest autorem i współautorem 13 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Całkowity dorobek naukowy Habilitanta osiągnął łączny IF = 73,608 punktacja ministerialna MEiN 1711 punktów. Liczba cytowań, bez autocytowań, wynosiła 93 oraz indeks Hirsha - 7, wg Web of Science.

2. Ocena cyklu prac będących osiągnięciem habilitacyjnym w rozumieniu art. 219 ust. 1, pkt. 2b Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz.U. 2021, poz. 478 z późn. zm.)

Dr Aleksander Kuś jako habilitacyjne osiągnięcie naukowe przedstawił cykl 4 publikacji (jedna pogładowa i 3 oryginalne) pod wspólnym tytułem ***Ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla***

Cykl prac zawiera następujące publikacje:

Praca pogładowa:

1. Kuś A, Chaker L, Teumer A, Peeters RP, Medici M.  
The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches.  
Czasopismo: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.  
2020;105(6):1707-1721. IF 5,958; MEiN : 140 pkt

Prace oryginalne:

2. Marouli E\*, Kuś A\*, Del Greco MF, Chaker L, Peeters RP, Teumer A, Deloukas P, Medici M. Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a Mendelian Randomization study.  
Czasopismo: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.  
2020;105(8):2634-2641. IF: 5,958; MEiN 140 pkt
3. Kuś A [autor korespondencyjny], Kjaergaard AD, Marouli E, Del Greco MF, Sterenborg RBTM, Chaker L, Peeters RP, Bednarczuk T, Asvold BO, Burgess S, Deloukas P, Teumer A, Ellervik C, Medici M. Thyroid function and mood disorders: a Mendelian randomization study.  
Czasopismo: Thyroid. 2021;31(8):1171-1181. IF 6,568; MEiN: 200 pkt
4. Kuś A [autor korespondencyjny]\*, Marouli E\*, Del Greco MF, Chaker L, Bednarczuk T, Peeters RP, Teumer A, Medici M, Deloukas P.  
Variation in normal range thyroid function affects serum cholesterol levels, blood pressure and type 2 diabetes risk: A Mendelian randomization study.  
Thyroid. 2021;31(5):721-731. IF: 6,568; MEiN : 200 pkt

Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich powyższych prac, ich łączny IF wynosi **25,052, w tym prace oryginalne 19,094**, a łączna liczba punktów MEiN - **680** punktów. Zaprezentowany cykl prac jest spójny i reprezentatywny dla dorobku naukowego Habilitanta. Jest on w całości poświęcony wpływie czynności tarczycy z uwzględnieniem znaczenia zmienności stężenia TSH i hormonów tarczycy na ryzyko rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych ocenianych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla.

**Ad 1.**

W pierwszej pracy, poglądowej, Habilitant przedstawił podsumowanie aktualnej wiedzy na temat czynników genetycznych odpowiedzialnych za zmienność czynności tarczycy w zakresie wartości referencyjnych. Omówił wyniki dotychczasowych badań nad podłożem genetycznym czynności tarczycy w ogólnej populacji, z uwzględnieniem znaczenia wariantów genetycznych zidentyfikowanych na przestrzeni ostatnich dwóch dekad przy użyciu różnych technik badawczych. Jest ważne, gdyż że poszczególne warianty genetyczne związane ze stężeniem wolnej tyroksyny w surowicy mogą wywierać odmienny efekt na stężenie komórkowe i biodostępność hormonów tarczycy, co może powodować różny ich wpływ na ryzyko badanych chorób i zaburzeń metabolicznych. Habilitant zaprezentował koncepcję wykorzystania wiedzy na temat czynników genetycznych warunkujących czynność tarczycy w ramach badań translacyjnych. W Jego ocenie ważna jest idea wykorzystania indywidualnego profilu zmienności genetycznych do identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku rozwoju dysfunkcji tarczycy oraz personalizacji wartości referencyjnych stężenia hormonów tarczycy na podstawie indywidualnego profilu zmienności genetycznych.

**Ad.2** Autor ocenił wpływ czynności tarczycy na ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu z wykorzystaniem metody randomizacji Mendla. Jest to ważny element, gdyż choroby te są główną przyczyną śmiertelności na całym świecie. Do swoich analiz związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy genetycznie uwarunkowaną zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu wykorzystał wyniki największych z dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla choroby wieńcowej (122.733 osób w grupie badanej, 424.528 osób w grupie kontrolnej) oraz udaru mózgu (67.162 osób w grupie badanej, 454.450 osób w grupie kontrolnej). W badaniu tym ocenił także wpływ choroby Hashimoto oraz choroby Gravesa i Basedowa na występowanie choroby wieńcowej oraz udaru mózgu, wykorzystując jako zmienne instrumentalne 55 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem tyreotropiny, 29 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem wolnej tyroksyny, 20 wariantów genetycznych związanych z występowaniem choroby Hashimoto oraz 49 wariantów genetycznych związanych z występowaniem choroby Gravesa i Basedowa. Wykazał związek pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a ryzykiem udaru mózgu: wzrost stężenia tyreotropiny o jedno odchylenie standardowe (0,8 - 1,0 mIU/L) był przyczynowo związany z niższym o 5% ryzykiem udaru mózgu, co ważne istotna jest obecność migotania, negatywnie korelującego ze stężeniem TSH. Natomiast nie wykazał podobnych zależności ze stężeniem fT4, co wydaje się mieć związek z mniejszą ilością wariantów genetycznych wykorzystanych do analizy, ale także zależność od innych genów kodujących czynniki transkrypcyjne istotne dla prawidłowego rozwoju przysadki i tarczycy (*FOXE1*, *LHX3*), transportery hormonów tarczycy (*MCT8*, *SLCO1B1*, *SLC17A4*), enzymy biorące udział w ich metabolizmie (*DIO1*, *DIO2*, *AADAT*). Habilitant podkreśla, że brak zależności między genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a ryzykiem udaru mózgu nie powinien być interpretowany jako zaprzeczenie relacji przyczynowo-skutkowej.

Autor nie stwierdził także związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej. Wykazał jednak istotny statystycznie związek pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby Hashimoto a występowaniem choroby wieńcowej, przy czym w tej sytuacji ważna jest nadwaga/otyłość. Taka zależność nie była stwierdzana u osób z predyspozycją do choroby Gravesa i Basedowa.

### Ad.3.

W kolejnej publikacji Habilitant wykorzystał metodę randomizacji Mendla do oceny wpływu zmienności stężenia TSH i fT4 w zakresie wartości referencyjnych na klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Czynniki ryzyka były: stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego, cukrzycę typu 2, oraz nadwagę / otyłość ocenianą za pomocą wskaźnika BMI i WHR (ang. waist-hip ratio, ). W analizie wyniki największych z dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla powyższych chorób i zaburzeń metabolicznych, wykorzystując jako zmienne 59 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem tyreotropiny oraz 31 wariantów genetycznych związanych ze stężeniem wolnej tyroksyny. Przeprowadził analizę dwukierunkową związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy funkcją tarczycy a BMI i WHR. Dodatkowo zidentyfikował warianty w obrębie genów o potencjalnie plejotropowym działaniu. Habilitant wykazał istotny statystycznie związek między genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a stężeniem cholesterolu w surowicy, stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości, ciśnieniem tętna (definiowanym jako różnica pomiędzy skurczowym a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym oraz ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Stwierdził również nominalną asocjację pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a stężeniem lipoprotein o wysokiej gęstości i skurczowym ciśnieniem tętniczym. Autor zwraca uwagę, że wartości bezwzględne tych efektów przypadające na zmianę stężenia tyreotropiny o jedno odchylenie standardowe (0,8-1,0 mIU/L) mogą wydawać się pozornie niewielkie, ale stężenia tyreotropiny u osób na przeciwległych krańcach wartości referencyjnych różnią się o kilka odchyłeń standardowych. Nie potwierdził związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a chorobami i zaburzeniami metabolicznymi ocenianymi w badaniu. Habilitant stwierdza, że warianty genetyczne związane ze stężeniem wolnej tyroksyny w surowicy tworzą heterogenną grupę o potencjalnie zróżnicowanym wpływie na biodostępność hormonów tarczycy. Może to potwierdzać odmienny wpływ tych wariantów genetycznych na biodostępność hormonów . Oceniając wpływ stężenia na TSH i Ft4 Habilitant stwierdził, że niewielkie zmienności w stężeniu wolnej tyroksyny są raczej konsekwencją niż przyczyną zmian masy ciała.

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły wpływ czynności tarczycy na stężenie cholesterolu w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

#### **Ad 4.**

W ostatniej publikacji z cyklu prac, Habilitant oceniał wpływ czynności tarczycy na występowanie depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej oraz ich podtypów z wykorzystaniem metody randomizacji Mendla. Jest to ważny problem, gdyż zaburzenia afektywne oraz leki stosowane w ramach ich terapii mogą potencjalnie wpływać na czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca, ale także nieprawidłowa funkcja tarczycy wpływa na układ nerwowy. Habilitant wykorzystał do swoich analiz wyniki największych z 21 dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla depresji (170.756 osób w grupie badanej, 329.443 osób w grupie kontrolnej) oraz choroby afektywnej dwubiegunowej (20.352 osób w grupie badanej, 31.358 osób w grupie kontrolnej). Autor nie stwierdził związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny oraz wolnej tyroksyny a występowaniem depresji ani żadnego z ocenianych w badaniu jej podtypów. Wykazał jednak nominalnie istotny statystycznie związek pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej: wzrost stężenia wolnej tyroksyny o jedno odchylenie standardowe ( $\sim 2$  pmol/L) był przyczynowo związany z niższym o 11% ogólnym ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej oraz niższym o 13% ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej typu 1. Nie potwierdził takiej zależności ze stężeniem TSH. Sugeruje, że obserwowany efekt genetycznie uwarunkowanych stężeń wolnej tyroksyny na ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej odzwierciedla raczej lokalną biodostępność hormonów tarczycy niż wzmożoną czynność tarczycy. Habilitant nie wykazał związku pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju depresji lub choroby afektywnej dwubiegunowej a stężeniem tyreotropiny i wolnej tyroksyny.

Cykl czterech u publikacji zaprezentowany jako osiągnięcie habilitacyjne obrazuje doskonałe opanowanie przez Habilitanta warsztatu metodologicznego, posługiwanie się metodą randomizacji Mendla, do przeprowadzania analiz medycznych różnych wariantów genetycznych.

Znaczenie praktyczne tych prac jest istotne, w ocenie zależności funkcji tarczycy, związanych z wariantami genetycznym, z innymi chorobami.

Podsumowując, stwierdzam, że zaprezentowany cykl prac wyczerpuje wymagania art. 219 ust. 1, pkt. 2b Ustawy, które dotyczą osiągnięcia habilitacyjnego.

### 3. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dr Aleksander Kuś w ramach **ThyroidOmics Consortium** współpracował z naukowcami z wielu ośrodków m.in. w Holandii, Niemiec, Danii, Włoch, Wielkiej Brytanii oraz Norwegii w *projektach* realizowanych przez to konsorcjum.

Poza pracami ujętymi jako osiągnięcie naukowe habilitacyjne, jest współautorem 4 prac realizowanych w ramach tego projektu oceniających związek chorób tarczycy funkcjami seksualnymi, układem krzepnięcia i fibrynolizy, erytropoezą, chorobą Alzheimer'a.

Habilitant został zaproszony do napisania komentarza redakcyjnego w czasopiśmie JCEM( *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*).

W swojej pracy doktorskiej Habilitant analizował wariantów genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju choroby Gravesa i Basedowa, specyficzne fenotypy choroby oraz postaci związanych ze współistnieniem orbitopatii, projekt został realizowany w ramach grantu Preludium NCN. Brały w nim udział również inne 4 polskie ośrodki akademickie. Wykazano związek polimorfizmów genów *HCP5*, *MAGI3* oraz *ATXN2/SH2B3* z predyspozycją do rozwoju choroby Gravesa i Basedowa.

Kolejnym zagadnieniem, który jest przedmiotem pracy naukowej Habilitanta jest podłoże genetyczne współwystępowanie autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, realizowanej w ramach współpracy z Kliniką Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM.

Dr Aleksander Kuś był kierownikiem grantu Preludium NCN, poza tym kierownikiem 2 grantów dla młodych badaczy WUM.

Prowadzone przez Habilitanta badania naukowe, zarówno w ramach pracy doktorskiej jak i osiągnięcia habilitacyjnego, poszerzają aktualną wiedzę na temat podłoża genetycznego chorób tarczycy oraz wpływie na schorzenia potencjalnie współistniejące. Dotychczasowy dorobek wykazuje spójność prowadzonych badań naukowych.

Podsumowując należy stwierdzić, że Habilitant jest badaczem, dzięki udziałowi w **ThyroidOmics Consortium**, rozpoznawanym zarówno w kraju, jak i za granicą. Jego działalność naukowa wnosi nowe spojrzenie na podłoże genetyczne chorób tarczycy.

## II. Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Dr Aleksander Kuś od 2014r. prowadzi zajęcia z chorób wewnętrznych i endokrynologii dla studentów kierunku lekarskiego WUM. Od 2016r. jest opiekunem studenckiego koła naukowego „Endocrinus” w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii.

Był również opiekunem 3 studenckich „minigrantów” WUM, obejmujących zagadnienie metylacji DNA u osób z problemami ocznymi w chorobie Gravesa i Basedowa oraz związku polimorfizmów genów metylotransferaz DNA z obrazem klinicznym choroby Gravesa i Basedowa.

Habilitant jest członkiem Komitetu Programowego, po zaproszeniu przez władze Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE), 25 Europejskiego Kongresu Endokrynologii (ECE), który odbędzie się w 2023 roku.

Dr Aleksander Kuś jest laureatem 3 nagród( nagroda dydaktyczna zespołowa I stopnia JM Rektora WUM, nagroda indywidualna I stopnia JM Rektora WUM oraz stypendium MEiN dla wybitnych młodych naukowców), oraz konkursu „Exchange in Endocrinology Expertise (3E) program of the European Union of Medical Specialists (UEMS), Section and Board of Endocrinology”

Habilitant jest członkiem Rady Redakcyjnej czasopisma *Endocrine Connections*, a także recenzentem w czasopismach z IF ( m.in. Thyroid, JCEM, ECE, Endocrine).

Jest autorem i współautorem 3 rozdziałów w podręcznikach, w tym jednym napisanym w języku angielskim.

WYDZIAŁ Lekarski  
Instytut Endokrynologii i Diabetologii  
Klinika Endokrynologii i Diabetologii  
Wojciech Kuś  
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii  
WUM

### **III. Podsumowanie**

Dr n. med. Aleksander Kuś posiada istotny dorobek naukowy w zagadnieniach podłoża genetycznego chorób tarczycy. W obszarach dydaktycznym, organizacyjnym oraz klinicznym, osiągnięcia Habilitanta wymagają wzmocnienia. Sylwetkę samodzielnego naukowca, pracującego również klinicznie, powinno cechować znaczne doświadczenie dydaktyczne, kliniczne oraz organizacyjne.

Osiągnięcia naukowe Habilitanta w pełni spełniają określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, kryteria ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

**Wnioskuje o dopuszczenie dr n. med. Aleksandra Kusia do kolejnych etapów postępowania habilitacyjnego.**

Dr hab. n. med. Ewa Barg

Wrocław, 2023-03-17