



Dr hab. n. med. Miłosz Kawa

**Samodzielna Pracownia Terapii Komórkowej
Katedra Fizjopatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie**

ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
tel. 91 4661546, fax. 91 4661548

Szczecin, 06.03.2023r.

Ocena

osiągnięcia naukowego pt. „Ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla” na podstawie 4 wybranych publikacji oryginalnych i poglądowych oraz dorobku naukowego dr n. med. i n. o zdr. Aleksandra Kusia, lekarza - specjalisty chorób wewnętrznych, asystenta naukowo-dydaktycznego w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w postępowaniu kwalifikacyjnym o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Ocena sylwetki naukowej habilitanta oraz jego dorobku naukowego:

1) Życiorys naukowy

Dr n. med. i n. o zdr. Aleksander Jan Kuś uzyskał dyplom ukończenia studiów wyższych na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2013. Następnie po skończeniu stażu podyplomowego rozpoczął pracę jako lekarz w Centralnym Szpitalu Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, początkowo jako lekarz-rezydent w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii w celu uzyskania specjalizacji z chorób wewnętrznych (lata 2015 – 2020), a następnie od roku 2020 pracuje jako lekarz-asystent w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii. Równolegle, od roku 2014 po zakończeniu studiów medycznych rozpoczął stypendium na stanowisku uczestnika studiów doktoranckich w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Uwieńczeniem badań naukowych prowadzonych w pierwszym okresie pracy Habilitanta w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego był uzyskany w 2020 r. stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w zakresie medycyny, nadany uchwałą Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy pt. „Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów”

(promotor: prof. dr hab. Tomasz Bednarczuk). Obecnie, pracuje od roku 2017 na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Od początku pracy zawodowej Habilitanta główne jego zainteresowania naukowe i kliniczne koncentrowały się wokół różnych aspektów zaburzeń wydzielania hormonów przez gruczoły wydzielania wewnętrznego, a zwłaszcza uwarunkowanych genetycznie zmian stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych, na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla, jak również wokół procesów odpowiedzialnych za modulowanie tych zmian, na podstawie oceny związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wariantami genetycznymi, warunkującymi zmienność międzyosobniczą w stężeniu tyreotropiny i hormonów tarczycy w surowicy krwi oraz rozwojem chorób sercowo-naczyniowych. Swoją wiedzę poszerzał oraz doskonalił swoje umiejętności badawcze w renomowanym ośrodku badawczym oraz diagnostyki i leczenia chorób tarczycy jakim jest Uniwersyteckie Centrum Chorób Tarczycy Uniwersytetu Medycznego „Erasmus” w Rotterdamie w Holandii (Academic Center for Thyroid Diseases, Erasmus Medical Center, Rotterdam), realizując tam projekty naukowo-badawcze przy wspólnym zaangażowaniu innych naukowców z różnych ośrodków, w tym zagranicznych, t.j. z Kliniki Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego „Erasmus” w Rotterdamie (Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam), z Uniwersytetu Królowej Marii w Londynie (The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London), z Instytutu Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego w Greifswaldzie w Niemczech (Institute for Community Medicine, Medicine University of Greifswald, Greifswald) oraz z Zakładu Patologii Uniwersytetu Medycznego w Harvardzie w USA (Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston) czy z Pracowni Biostatystyki Uniwersytetu w Cambridge w Wielkiej Brytanii (Biostatistics Unit, University of Cambridge, Cambridge). Ukierunkowana działalność naukowa i stworzony przez Habilitanta specjalistyczny warsztat badawczy przyczyniły się do powstania wartościowych prac opublikowanych w czasopismach posiadających współczynnik wpływu IF (Impact Factor), które znajdują się na Liście Filadelfijskiej i które były cytowane na całym świecie.

W dorobku naukowym wyróżnić można kilka nurtów zainteresowań badawczych Habilitanta. Jeden z nich obejmował badania z zakresu biostatystyki z wykorzystaniem metody randomizacji Mendla w ramach projektów międzynarodowej grupy badawczej pn. ThyroidOmics Consortium, których celem było ustalenie wpływu genetycznie uwarunkowanej czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń (takich jak: niedokrwistość złośliwa i poziomy markerów erytropoezy we krwi, stężenie hormonów płciowych i funkcje seksualne u ludzi, migotanie przedsionków, choroba Alzheimera czy poziomy rozpuszczalnych składników układu krzepnięcia i fibrynolizy we krwi) dla celów diagnostyki endokrynologicznej i internistycznej u osób w stanie eutyreozy. Innym nurtem działalności naukowej Habilitanta były badania nad podłożem genetycznym choroby Gravesa i Basedowa (GD), w szczególności wybranych czynników genetycznych oraz parametrów osobniczych i środowiskowych, celem ustalenia wariantów genetycznych związanych z predyspozycją do rozwoju GD oraz specyficznych fenotypów tej choroby, w tym postaci młodzieńczej GD oraz postaci związanej ze współistnieniem zmian ocznych (orbitopatii). Interesującym zagadnieniem badawczym jest wkład Habilitanta w ustalenie związku pomiędzy polimorfizmem genu HCP5 i predyspozycją do rozwoju GD oraz z wiekiem początku choroby GD w kohorcie angielskich pacjentów w ramach międzynarodowego projektu we

współpracy z badaczami z Newcastle University w Wielkiej Brytanii. Owocem tej współpracy w ramach polskiej części projektu było ustalenie związku polimorfizmu genów HCP5, MAGI3 oraz ATXN2/SH2B3 z predyspozycją do rozwoju choroby GD oraz wykazanie, że polimorfizm genu TPO jest związany z występowaniem orbitopatii w przebiegu choroby GD, a związek ten jest szczególnie istotny u chorujących mężczyzn oraz w grupie osób z początkiem choroby po 45 roku życia. Badania te były uzyskane w grupie ponad 1200 dobrze scharakteryzowanych chorych z GD z populacji polskiej (w tym ponad 120 dzieci) oraz podobnie licznej grupy kontrolnej dzięki włączeniu do wspólnego badania kohort z czterech polskich ośrodków endokrynologicznych (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawski Uniwersytet Medyczny; Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii, Oddział w Gliwicach; Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Wrocławski Uniwersytet Medyczny; Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Efektem tej wielo-ośrodkowej współpracy ogólnopolskiej i międzynarodowej był cykl publikacji opublikowanych w czasopismach: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2020r.), Clinical Endocrinology (Oxf) (2019r.), Journal of Human Genetics (2017r.) i Clinical Endocrinology (Oxf) (2015r.). Aktywność naukowa Habilitanta znalazła też potwierdzenie w kierownictwie projektu naukowo-badawczego Narodowego Centrum Nauki uzyskanego w konkursie PRELUDIUM.

Podsumowując dorobek naukowy dr Aleksandra Kusia, stwierdzam, że obejmuje on różne kierunki z zakresu badań podstawowych i klinicznych. Zawarty jest on w licznych publikacjach o zasięgu międzynarodowym i spełnia podstawowe wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

- 2) Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla” składającego się z 4 publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych.

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe składa się z 3 oryginalnych prac pełnotekstowych, które zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF oraz z 1 pracy poglądowej, opublikowanej w czasopiśmie posiadającym IF:

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020, (IF: 5,958; MEiN: 140) Marouli E*, Kuś A*, Del Greco M, Chaker L, Peeters R, Teumer A, Deloukas P, Medici M. Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a Mendelian Randomization study [* - równorzędny pierwszy autor]
- Thyroid, 2021, (IF: 6,568; MEiN: 200) Kuś A*, Marouli E*, Del Greco M, Chaker L, Bednarczuk T, Peeters R, 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 [* - równorzędny pierwszy autor]
- Thyroid, 2021, (IF: 6,568; MEiN: 200) Kuś A, Kjaergaard AD, Marouli E, Del Greco M, Sterenborg R, Chaker L, Peeters R, Bednarczuk T, Asvold BO, Burgess S, Deloukas P, Teumer A, Ellervik C, Medici M. Thyroid function and mood disorders: a Mendelian randomization study

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020, (IF: 5,958; MEiN: 140) Kuś A, Chaker L, Teumer A, Peeters R, Medici M. The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches [praca pogładowa]

Łączny Impact Factor wyżej wymienionych prac wynosi: **25,052**; punktacja MEiN: **680**; w tym za prace, w których Habilitant jest pierwszym autorem IF wynosi: **25,052**; punktacja MEiN: **680**.

Oryginalnym i interesującym odkryciem było wykazanie w badaniach opartych o metodę biostatystyczną randomizacji Mendla, że wyższe stężenie tyreotropiny w zakresie wartości referencyjnych jest związane przyczynowo z niższym ryzykiem udaru mózgu. Ponadto, zmienność stężenia tyreotropiny w zakresie wartości referencyjnych wpływała istotnie na stężenie cholesterolu w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Wykazano również, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju autoimmunologicznej choroby Hashimoto i występowaniem choroby wieńcowej, a mediatorem w tej relacji może być otyłość wyrażona za pomocą wyższych wartości wskaźnika BMI u badanych osób. Ustalono też, że wyższe stężenie wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych jest związane przyczynowo z niższym ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej, co otwiera drogę do podejmowania dalszych badań, np. randomizowanych badań klinicznych, nad możliwością zastosowania hormonów tarczycy w terapii osób chorych z oporną na klasyczne leczenie chorobą afektywną dwubiegunową. Należy również podkreślić praktyczny aspekt uzyskanych wyników badań, co wnosi nie tylko określone wartości poznawcze z perspektywy fizjologicznej regulacji czynności tarczycy, ale również ma ważne znaczenie w zakresie zastosowania w endokrynologii klinicznej, w celu optymalnego zawężenia aktualnego przedziału wartości referencyjnych stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy dla osób z grup podwyższonego ryzyka rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych. W efekcie możliwe byłoby wdrożenie leczenia pacjentów z łagodną dysfunkcją tarczycy, których obecnie aktualne wytyczne endokrynologiczne pozwalają jedynie obserwować, bez potencjalnej ingerencji terapeutycznej celem „ochronnego” wyrównania niewielkiego nadmiaru lub niedoboru hormonów tarczycy. Prace stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego oceniam pozytywnie z punktu widzenia merytorycznego. Wkład dr Aleksandra Kusia w tych pracach nie budzi wątpliwości.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze Habilitanta obejmują 11 oryginalnych publikacji naukowych oraz 2 rozdziały w podręcznikach krajowych i 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym. Większość z publikacji oryginalnych znajduje się na liście filadelfijskiej. Łączna suma punktów z wyłączeniem prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: IF = 48,556 (MEiN = 1031 pkt). Habilitant jest również współautorem 13 doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach krajowych i międzynarodowych. Liczba cytowań wynosi 93, Indeks Hirscha wynosi 7 (wg Web of Science Core Collection).

3) Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Aleksander Kuś posiada wieloletni dorobek dydaktyczny, wyrażający się zaangażowaniem od roku 2014 w kształceniu przed-dyplomowym studentów kierunku lekarskiego (2 przedmioty) studiujących w I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Poza tym, działalność dydaktyczna Habilitanta obejmuje wieloletnią pracę ze studentami zrzeszonymi w ramach Studenckiego Koła Naukowego "ENDOCRINUS" działającego przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM z zakresu endokrynologii i chorób wewnętrznych, którego opiekunem naukowym jest Habilitant oraz

wielokrotne prowadzenie zajęć praktycznych w ramach warsztatów endokrynologicznych podczas dorocznej konferencji „Warsaw International Medical Congress for Young Scientists” w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Ponadto, był on recenzentem prac studenckich zgłaszanych w sesji Internal Medicine na w/w konferencji „Warsaw International Medical Congress for Young Scientists” w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Był również opiekunem naukowym trzech minigrantów studenckich realizowanych przez członków Studenckiego Koła Naukowego "ENDOCRINUS" przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM. Jest także współautorem rozdziału w podręczniku dla studentów medycyny i lekarzy pt. "Podstawy Endokrynologii".

W zakresie działalności organizacyjnej należy odnotować wkład Habilitanta w prace organizacyjne jako członek Komitetu Programowego (Programme Organising Committee) międzynarodowej konferencji 25th European Congress of Endocrinology (ECE), która odbędzie się w dniach 13-16 maja 2023 roku w Stambule (Turcja). ECE jest największym kongresem endokrynologicznym w Europie organizowanym przez Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne. Każdego roku tylko 30 ekspertów z całej Europy otrzymuje prestiżowe zaproszenie do udziału w Komitecie Programowym celem organizacji strony naukowej Kongresu ECE. Ponadto, od wielu lat Habilitant opiekuje się studentami medycyny w ramach nadzoru organizacyjnego nad Studenckim Kołem Naukowym "ENDOCRINUS" działającym przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM, gdzie jako opiekun nadzorował cykliczne spotkania tematyczne i aktywność edukacyjną członków Koła "ENDOCRINUS".

Dorobek dydaktyczny, organizacyjny i popularyzatorski jest, w mojej ocenie, wyróżniający się.

Podsumowanie

W oparciu o całokształt powyższej oceny, uważam, że dr Aleksander Kuś spełnia wymagania stawiane kandydatom w postępowaniu habilitacyjnym zarówno w zakresie posiadanego dorobku naukowego, jak i osiągnięcia naukowego. Poziom merytoryczny prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest zadowalający, nie budzi też wątpliwości wiodący wkład Habilitanta. Działalność dydaktyczna i organizacyjna Habilitanta jest wyróżniająca się. Mogę zatem wnioskować do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr Aleksandra Kusia do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z poważaniem,

Miłosz Kawa