

Katowice /09.07.2023 r.



RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym

Pani doktor nauk medycznych i nauk o zdrowiu Ceren Eyiletten – Postuły

ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie osiągnięcia naukowego zatytułowanego:

Modyfikacje epigenetyczne szlaków sygnałowych przez niekodujące RNA: nowy wymiar podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego
przedstawionego w monotematycznym cyklu ośmiu prac.

Recenzja sporządzona na mocy decyzji Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, która 19.04.2023 r. powołała mnie na recenzenta.

I. Sylwetka Habilitantki

Pani Ceren Eyiletten-Postuła ukończyła studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu w Stambule (Turcja) otrzymując dyplom lekarza weterynarii w 2011 roku. Z kolei w 2014 roku uzyskała stopień magistra w Zakładzie Farmakologii i Farmakologii Klinicznej na Wydziale Medycznym Uniwersytetu w Stambule.

Stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu uzyskała z wyróżnieniem w 2019 roku w Pierwszym Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy: „*Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels relations to metabolic disturbances and platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus*”. Promotorem w postępowaniu była Pani Profesor Dagmara Mirowska-Guzel.

Od tego też roku pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Klinika
Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii

40-752 Katowice,
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI
prof. Bogusław Okopień
bokopien@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KATEDRY
tel.: +48 32 252 39 02
fax: +48 32 288 85 32
farmklin@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KLINIKI
tel.: +48 32 789 43 40
fax: +48 32 789 43 43
cwf@uck.katowice.pl



Wcześniej (2011-2014) pracowała jako asystent w Zakładzie Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Medycznego Uniwersytetu w Stambule oraz odbyła staż naukowo – badawczy w Katedrze Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie (2014 – 2015).

Umiejętności w zakresie ekstrakcji niekodujących RNA, analizy mikromacierzy, PCR i innych metod doskonaliła w latach 2017 – 2018 w Klinice Anestezjologii i Medycyny Okołooperacyjnej (Penn State Medical Center Hershey, Stany Zjednoczone) oraz w Zakładzie Kardiologii Katedry Nauk Medycznych i Chirurgicznych (Magna Graecia, Catanzaro, Włochy).

Posiada certyfikaty ukończenia szkoleń w zakresie prowadzenia badań naukowych na zwierzętach laboratoryjnych (PAN, Warszawa) oraz w zakresie lekooporności (Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells, Lizbona, Portugalia).

II. Ocena osiągnięcia naukowego

[zgodna z Ustawą Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. z późn. zm.)) pt.:

„Modyfikacje epigenetyczne szlaków sygnałowych przez niekodujące RNA: nowy wymiar podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego”

1. Ocena formalna osiągnięcia

Na osiągnięcie składa się pięć prac oryginalnych i trzy prace poglądowe opublikowane w latach 2021 – 2022. Łączny współczynnik oddziaływania tego cyklu wynosi IF = 45,6 (MEiN 890). W sześciu pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, a w dwóch ostatnim. Funkcję autora korespondującego pełniła w czterech pracach. Przytoczono dokładny opis indywidualnego wkładu Autorki w każdą publikację, który jest znaczny, a nawet dominujący. Podano również źródła finansowania badań.

2. Ocena merytoryczna osiągnięcia

W pierwszej pracy cyklu Kandydatka określiła zmianę ekspresji miRNA przed i po biegu ultramaratońskim na dystansie 100 km. Analizę bioinformatyczną, jak i laboratoryjną (qRT-PCR) przeprowadziła Pani doktor Eyiletten. Uzyskane wyniki mogą być przydatne do ustalenia nowych

biomarkerów adaptacji fizjologicznej u sportowców wytrzymałościowych (Frontiers Physiol. 2021, 12, 792931).

W kolejnej pracy Habilitantka badała różnice w ekspresji wytypowanych miRNA pomiędzy ultramaratończykami a osobami zdrowymi nieuprawiającymi sportu. Sprawność fizyczną określono maksymalnym zużyciem tlenu, a subkliniczną miażdżycę grubością kompleksu intima-media tętnicy szyjnej. Opisano uzyskane korelacje i określono ich istotność statystyczną (Int. J Environ. Res. and Public Health 2021, 18). Wyniki pracy wykorzystano do opracowania projektu, który uzyskał finansowanie NCN w ramach konkursu Preludium.

Następnie Badaczka oceniła zmiany ekspresji krążących miRNA (np. let-7f) w aspekcie ich przydatności diagnostycznej i predykcyjnej u chorych w ostrej fazie udaru niedokrwinnego. Ponadto oznaczała reaktywność płytek krwi indukowaną kwasem arachidonowym. Ustalono zaistniałe korelacje oraz wartości diagnostyczne parametrów (Int. J Mol. Sci. 2022, 23, 4530).

Czwarta praca cyklu dotyczyła wzmożonego ryzyka zakrzepowego u chorych z COVID-19. W toku analizy bioinformatycznej Kandydatka wytypowała miRNA związane z powikłaniami zakrzepowymi (np. let-7b, miR-27a, miR-155). Obserwowano zmiany ekspresji miRNA w zależności od ciężkości przebiegu choroby i powikłań zakrzepowo-zatorowych (RNA Biol. 2022, 19, 963).

Kolejna oryginalna praca cyklu przynosi wykazanie związku pomiędzy indukowaną hipoglikemią a wyselekcjonowanymi miRNA u chorych z cukrzycą typu 2. Dodatkowo ustalono korelacje ze stężeniami cytokin prozapalnych, interleukin i molekuł adhezyjnych, a także ze stężeniami czynników krzepnięcia i aktywnością płytek krwi. Dowiedziono, że epizody hipoglikemii wpływają na ekspresję miRNA przez aktywowane płytki krwi (Cardio Vasc. Diabetol. 2022, 21, 79).

W pierwszym z artykułów przeglądowych podsumowano dowody na pośrednictwo miRNA w posttranskrypcyjnej regulacji syntezy czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF). Dla Kandydatki to twórcze nawiązanie do tematyki dysertacji doktorskiej. Przybliżono możliwą rolę terapeutyczną miRNA związanych z BDNF w chorobach neurodegeneracyjnych i udarze niedokrwinnym mózgu (Mol. Neurobiol. 2021, 58, 329).

Następnie Habilitantka dokonuje przeglądu piśmiennictwa poświęconego znaczeniu długiego niekodującego RNA (lncRNA) w patofizjologii udaru niedokrwinnego mózgu. Przytacza mechanizmy działania, które mogą pozwolić wykorzystać je jako innowacyjną alternatywę terapeutyczną w udarze (Mol. Neurobiol. 2021, 58, 1664).

Cykl zamyka przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat miRNA i lncRNA w nurodegeneracji i procesach neurodegeneracyjnych współistniejących z cukrzycą. Ekspresję niekodującego RNA powiązano z nieprawidłową kontrolą glikemii i progresją polineuropatii. Przedyskutowano potencjalne zastosowanie lecznicze niekodujących RNA (J. Clin. Med. 2021, 10, 9).

Osiągnięcie badawcze oparte zostało na szerokim i rzetelnym warsztacie metodycznym. Kandydatka umiejętnie wykorzystwała procedury bioinformatyczne dla selekcji niekodującego RNA właściwego dla badanych procesów biologicznych. Głównym przesłaniem osiągnięcia habilitacyjnego jest wykorzystanie miRNA jako nowatorskiego narzędzia diagnostycznego i terapeutycznego. Ponadto miRNA i lncRNA mogą być przydatne w przewidywaniu progresji choroby i jej powikłań, a co za tym idzie mogą przyspieszyć indywidualizację i optymalizację leczenia.

III. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Analizę bibliometryczną publikacji Pani doktor Ceren Eyiletten – Postuła przygotowała Pani mgr Anna Ajdukiewicz - Tarkowska Kierownik Oddziału Informacji Naukowej Biblioteki Uczelnianej WUM dnia 10.11.2022 r.

Współczynnik oddziaływania 60u pełnotekstowych prac naukowych wynosi IF=271,8 (MEiN = 5199), po doktoracie IF=226 (MEiN = 4655). 35 prac to publikacje oryginalne. Wszystkie publikacje były cytowane 850 (840) razy w zależności od wyboru bazy, a bez autocytowań 651 (642) razy. Wskaźnik Hirscha wynosi 16.

Dorobek uzupełnia kilkadziesiąt streszczeń z konferencji międzynarodowych i krajowych. Pani Doktor opracowała również recenzje artykułów naukowych dla wydawnictw z listy filadelfijskiej.

Zainteresowania naukowe Kandydatki oscylowały od początku Jej rozwoju wokół nowych metod diagnostycznych związanych z niekodującymi RNA. Pani Doktor potwierdziła nadmierną aktywność płytek krwi u chorych z udarem mózgu. Wyselekcjonowała także nowe miRNA z płytek krwi regulowane przez szlak STAT3 (Cells 2018, 7, E249).

Kilka prac przeglądowych poświęciła niekodującym RNA jako biomarkerom np. w przypadku dwupłatkowej zastawki aortalnej (J. Mol. Cell Cardiol. 2019, 134, 98), czy w przypadkach zmian przepływu naczyniowego (J. Clin. Med. 2022, 11, 459).

Habilitationka oceniła pęcherzyki pozakomórkowe jako wyznaczniki aktywacji płytek krwi u chorych z pozawałową przebudową lewej komory serca [Biology (Basel) 2021, 10, 97] i u chorych z nadciśnieniem płucnym leczonych analogami prostacykliny (J Clin. Med. 2021, 10, 1024).

Badaczka wykazała, że tlenek trimetyloaminy jest silnym i niezależnym predyktorem śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych (Frontiers Cardiovasc. Med. 2021, 8, 728724). W Thromb. Res. (2022, 213, 195) o IF = 10,4 Kandydatka opisała rolę symetrycznej dimetyloargininy jako czynnika predykcyjnego krwawień u chorych po OZW otrzymujących podwójną terapię antyagregacyjną.

Pani Doktor opublikowała także prace związane z chorobami układu naczyniowego serca i mózgu. Badala m.in. kardioprotekcję po zastosowaniu inhibitorów kotransportera glukoza-sód typu 2 u chorych z niewydolnością serca (Biomed Pharmacother. 2021, 143, 112169)

Kolejny problem badawczy to wpływ adipokin (adiponektyna, leptyna, rezystyna) na uszkodzenie serca i naczyń w cukrzycy typu 2.

W swoim dorobku Habilitationka posiada również pozycje dotyczące skuteczności terapii przeciwpłytkowej w warunkach hipotermii terapeutycznej, czy w chorobach wątroby. Wykazała m.in., że stan zapalny nie wpływa na skuteczność silnych inhibitorów P2Y12 w ostrej fazie zespołów wieńcowych (Plateles 2020, 5, 1). W skład pełnotekstowych opracowań Pani Doktor wchodzi również trzy metaanalizy.

Kandydatka ambitnie planuje swoją dalszą przyszłość naukową wykorzystując w tym celu kontakty z licznymi grupami badawczymi. Pragnie kontynuować dociekania na temat przydatności diagnostycznej i terapeutycznej niekodujących RNA. Wszystko to dowodzi, że jest Badaczką konsekwentnie dążącą zarówno do doskonalenia swoich możliwości eksperymentalnych, jak i do ciągłego pogłębiania stanu wiedzy w obszarze swoich zainteresowań.

IV. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

Habilitationka prowadziła zajęcia z farmakologii oraz farmakologii klinicznej dla studentów anglojęzycznych kierunku lekarskiego WUM.

Prowadzi studenckie Koło Naukowe Farmakogenomiki przy macierzystej Katedrze, którego członkowie opublikowali ponad 20 prac w liczących się, impaktowych periodykach.

Zdobyli także siedem prestiżowych nagród na międzynarodowych konferencjach studenckich w kraju i za granicą.

Pełni funkcję opiekuna mini grantów studenckich kierunku lekarskiego English Division oraz grantu młodego badacza doktoratu realizowanego w Katedrze Farmakologii. Od roku jest członkiem Rady Młodych Naukowców WUM.

V. Granty, staże i współpraca naukowa

Habilitantka była kierownikiem grantów NCN, PRELUDIUM 2017-2022 i SONATA 2022-2025 aktualnie. Prowadziła też granty Młodego Badacza WUM w latach 2018-2019 i 2020-2023. Pełniła funkcję opiekuna grantu z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 2019-2020.

Ponadto bierze czynny udział w siedmiu projektach badawczych z NCN, Agencji Badań Medycznych oraz MNiSW.

Kandydatka przebywała na pięciu kilkumiesięcznych stażach zagranicznych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Niderlandach, Austrii i we Włoszech. Warto podkreślić, że wszystkie te pobyty kończyły się nawiązaniem współpracy i ważnymi publikacjami.

Od 2018 roku jest członkiem Zarządu Young Thrombosis Research Group oraz Council on Stroke w ramach ESC. Bierze udział w pracach grup Platelet Physiology oraz Predictive/Diagnostic Variables w International Society on Thrombosis and Haemostasis. Aktywnie działa w ramach grupy badawczej I-COMET (International Cardiovascular and Cardiometabolic Research Team).

Prowadzi wspólne badania z licznymi polskimi jednostkami badawczymi.

VI. Nagrody i wyróżnienia

Kandydatka była trzykrotnie nagradzana przez JM Rektora WUM za osiągnięcie dydaktyczne, którym było prowadzenie SKN Farmakogenomiki oraz trzykrotnie za osiągnięcia naukowe.

W 2021 roku otrzymała nagrodę dla Młodych Naukowców, tj. Basic Science ESC Congress 2021 -The Digital Experience.

VII. Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę osiągnięcia stanowiące podstawę habilitacji Kandydatki, a także Jej całkowity dorobek naukowy z pełnym przekonaniem stwierdzam, że wkład Pani Doktor w rozwój nauk medycznych jest istotny i wystarczający do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Modelowe badania Habilitantki w zakresie niekodujących RNA są osiągnięciami nowatorskimi, które rokują indywidualne i populacyjne korzyści terapeutyczne w przyszłości.

Na szczególne uznanie zasługuje konsekwentne i skuteczne poszukiwanie własnej drogi naukowej. Dorobek naukowy jest zwarty i podlega systematycznej, pracowitej aktualizacji o wyrażnie narastającej dynamice. Nowe cele są kontynuacją przeprowadzonych badań, a zarazem poszukiwaniem oryginalnych rozwiązań.

Pani doktor Ceren Eyiletten-Postuła jest cenionym ekspertem, współpracownikiem w krajowych i zagranicznych gremiach naukowych, a także organizatorem badań w sensie pozyskiwania funduszy i poznawania nowych procedur badawczych w wielu ośrodkach.

Osiągnięcia Kandydatki spełniają wymagania określone Art. 219 ust. 1 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 (Dz.U. 2018, poz. 1668 z pn. zm.).

W pełni popieram wniosek Kandydatki o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych na co przedkładam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych WUM 19.04.2023 roku powyższą recenzję.

Jednocześnie rekomenduję ww. Radzie dopuszczenie Pani doktor nauk medycznych Ceren Eyiletten-Postuły do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień