



UNIwersytet Jagielloński

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI
KATEDRA FIZJOLOGII

31-531 Kraków, ul. Grzegórzecka 16
tel.: (0-12) 421 10 06, fax (0-12) 421 15 78

Kraków, dn. 6 grudnia 2022 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej doktor nauk biologicznych Zuzanny Bukowy – Bieryllo w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Ocena aktywności naukowej

Przedstawiony do oceny dorobek naukowy obejmuje łącznie 26 publikacji (5 publikacji w ramach osiągnięcia naukowego, 21 publikacji poza osiągnięciem naukowym) i 26 komunikatów zjazdowych. Sumaryczna liczba cytowań całego dorobku habilitantki wyniosła 665, punktacja MNiSW=1229, a indeks Hirscha: 14. Dla habilitacyjnego osiągnięcia naukowego sumaryczny *impast factor* wyniósł 15,632, liczba cytowań to 87, a punktacja MNiSW=305.

Dr n. biol. Zuzanna Bukowy - Bieryllo rozpoczęła swoją działalność badawczą podczas studiów magisterskich na Uniwersytecie Śląskim w Katowicach, kiedy w latach 2001 – 2003 odbyła staż naukowy w Danii, w ramach programu Erasmus, wykonując badania do swojej pracy magisterskiej. Jej zainteresowania naukowe koncentrowały się wówczas wokół markerów ryzyka powstania nowotworów złośliwych. Badania te wykazały, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów są silnie sprzężone z ryzykiem powstania raka, w tym raka piersi u

kobiet. Na podstawie wyników tych badań obroniła, w 2003 roku pracę magisterską na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach.

Następnym etapem działalności naukowej habilitantki były studia doktoranckie, w latach 2003 – 2009, odbywane w ośrodku krajowym i zagranicznym, tzn. w Polsce i w Danii, z krótkoterminowym pobytem w USA. Tematem badań był wpływ stresu oksydacyjnego na proces starzenia się organizmu. W czasie pobytu w ośrodku duńskim (2003 – 2005), jej zainteresowania koncentrowały się nad konsekwencjami wolnorodnikowego uszkodzenia zasad DNA w zakresie modyfikacji aktywności egzonukleaz, natomiast w czasie prac w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie (2006 – 2009) badała wpływ peroksydacji lipidów na powstawanie uszkodzeń DNA w kontekście procesów starzenia się. Dr Bukowy wykazała wpływ produktów peroksydacji lipidów, a zwłaszcza 4-hydroksynonenalu (4-HNE) na przemiany kwasów nukleinowych i białek regulujących ich funkcje. Wyniki tych prac zaowocowały, w 2009 r., obroną pracy doktorskiej w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie i uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk biologicznych z wyróżnieniem. Należy podkreślić, że w czasie studiów doktoranckich habilitantka pracowała w ośrodkach o znakomitych tradycjach naukowych, dysponujących doskonałym warsztatem eksperymentalnym.

Po obronie doktoratu, habilitantka związała swoją drogę naukową z Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. Wówczas jej zainteresowania badawcze zogniskowały się na pierwotnej dyskinezie rzęsek. W początkowym okresie pracy przeprowadziła genotypowanie mutacji sprawczych w kilku genach związanych z rozwojem pierwotnej dyskinezy rzęsek. Następnie, była zaangażowana w badania dotyczące genów kodujących białka szprych promienistych rzęsek. Efekty tych działań zostały wykorzystane w schemacie diagnostyki pierwotnej dyskinezy rzęsek, umożliwiając lepsze dostosowanie procesu diagnostycznego do fenotypu pacjentów. Kolejnym celem badawczym dr Bukowy – Bieryłło był gen odpowiedzialny za transport kompleksów białkowych ramion dyneinowych do rzęsek ruchomych podczas ich tworzenia. Habilitantka potwierdziła, iż mutacje nonsensowne, wprowadzające przedwczesną terminację translacji tego genu, mogą być przyczyną pierwotnej dyskinezy rzęsek u pacjentów. Równolegle prowadziła badania *in vitro* nad modelami komórkowymi nabłonka oddechowego, optymalizując warunki sekwencyjnej hodowli komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Badania *in vitro* prowadziła we współpracy ośrodkiem klinicznym w Niemczech, odbywając 2 wyjazdy szkoleniowe w latach 2010 – 2012. Zdobyte w ten sposób doświadczenie naukowe skutkowało pozyskaniem przez habilitantkę

grantu NCN. Oprócz tego habilitantka zaangażowała się w realizację międzynarodowego projektu mającego na celu doskonalenie standardów diagnostyki i terapii pierwotnej dyskinezy rzęsek. W dalszym etapie, dr Bukowy – Bieryłło zajmowała się molekularnymi podstawami translacyjnego odczytu przedwczesnych kodonów STOP, stymulowanego przez antybiotyki, głównie aminoglikozydy, jak również możliwością wykorzystania związków nieaminoglikozydowych. W celu usprawnienia badań, habilitantka zgłębiała także naukowe zastosowania algorytmów komputerowych w analizie obrazu i w analizie danych.

Oceniając dorobek naukowy habilitantki, należy podkreślić wysokie wartości parametrów analizy bibliometrycznej jej publikacji naukowych, jak *impast factor*, liczba cytowań, wartości indeksu H i punktacji MNiSW. Wartości te przekraczają przeciętne wymagania dla otrzymania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Zwraca również uwagę duża mobilność zawodowa habilitantki, liczne staże naukowe, nagrody za prezentacje wyników badań na konferencjach naukowych, patenty, opieka nad młodymi naukowcami, m. in. pełnienie funkcji promotora pomocniczego. Ważnym elementem działalności naukowej dr Bukowy – Bieryłło, przygotowującej ją do pełnienia funkcji samodzielnego pracownika naukowego, jest uczestnictwo w wielu krajowych i międzynarodowych projektach badawczych oraz konsorcjach i sieciach badawczych. Warto również zwrócić uwagę na wszechstronność, przekrojowość i wielopłaszczyznowość kariery naukowej kandydatki, która rozpoczynała jako magister biotechnologii roślin i mikroorganizmów, następnie została doktorem nauk biologicznych w zakresie biochemii, a obecnie aplikuje o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Podsumowując, aktywność naukową doktor Zuzanny Bukowy - Bieryłło oceniam bardzo wysoko ze względu na ponadprzeciętny dorobek naukowy, wielośrodkowość prowadzonych badań, z uwzględnieniem renomowanych zagranicznych ośrodków naukowych, działalność organizacyjną i opiekę nad rozwojem młodej kadry naukowej.

Ocena osiągnięcia naukowego: „Pierwotna dyskineza rzęsek (wrodzona dysfunkcja rzęsek ruchomych) podstawy genetyczne, biologiczne oraz możliwości terapii”

Dr Zuzanna Bukowy - Bieryłło prowadziła badania związane z etiopatogenezą i innowacyjnymi możliwościami terapii pierwotnej dyskinezy rzęsek. Zagadnienie to ma istotne znaczenie, ponieważ rzęski pełnią funkcję motoryczno – transportową w wielu tkankach, jak drogi oddechowe, jajowody, plemniki, ale również w węzle zarodkowym, co ma znaczenie dla organogenezy w płodowym rozwoju wewnątrzmacicznym. Zaburzenia ruchu rzęsek powszechnie kojarzą się z upośledzonym oczyszczaniem dróg oddechowych, prowadzącym do infekcji, jednakże mogą także powodować zaburzenia płodności, wskutek utrudnionego transportu plemników w jajowodzie, a nawet spektakularne zaburzenia migracji komórek w rozwoju płodowym, jakim jest odwrócenie trzewi. Wspomniane konsekwencje związane były z dysfunkcją rzęsek ruchomych, ale ze względu na to, że dysfunkcje te mogą dotyczyć także rzęsek nieruchomych, może to prowadzić do innych patologii, jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, niepełnosprawność intelektualna, otyłość (tzw. objawy syndromiczne, związane z zaburzeniami funkcji rzęsek nieruchomych w procesie organogenezy). Habilitantka postawiła sobie za cel swoich badań identyfikację genetycznych podstaw pierwotnej dyskinezy rzęsek, ze szczególnym uwzględnieniem form syndromicznych, a także analizę ekspresji genów oraz możliwości terapii poprzez stymulację translacyjnego odczytu przedwczesnych kodonów STOP. Należy zwrócić uwagę na wysokie walory poznawcze i nowatorskie podejście do badanego zagadnienia. Habilitantka zwraca bowiem szczególną uwagę na postaci syndromiczne, które nie kojarzą się w sposób oczywisty z dyskinezą rzęsek. Zwrócenie uwagi na ten aspekt etiopatogenezy, z uwzględnieniem nowoczesnych metod biologii molekularnej, przyczynić się może do usprawnienia diagnostyki tych chorób (np. retinopatii barwnikowej siatkówki) i wypracowania innowacyjnych metod terapii. Należy także zwrócić uwagę, iż habilitantka nie ogranicza się w swojej wizji badań wyłącznie do poszukiwania mutacji genów, jako czynnika odpowiedzialnego za patologię, ale duży nacisk kładzie na mechanizmy regulujące biosyntezę białek, wchodzących w skład rzęsek. Nie ogranicza się jedynie do poszukiwania mutacji, powodujących przedwczesną terminację translacji białek, ale poszukuje metod umożliwiających translację mRNA, aż do naturalnego kodonu STOP, umożliwiając

powstanie białka o prawidłowej długości, mimo obecności mutacji. Jest to innowacyjne podejście do terapii zaburzeń o podłożu genetycznym, gdyż nie stawia sobie za cel naprawę wadliwego genu, ale wprowadzenie procedury umożliwiającej syntezę prawidłowego białka, mimo obecności błędu genetycznego, co jest prostsze do wykonania (wymaga podania leków, jak antybiotyki aminoglikozydowe, które modyfikują odczyt wadliwego genu) i nie budzi kontrowersji etycznych jakie niesie ze sobą ingerencja w ludzki genom.

Osiągnięcie naukowe doktor Bukowy - Bieryłło, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój dyscypliny naukowej składa się z 5 publikacji, w przypadku 4 z nich habilitantka jest pierwszym autorem. Sumaryczny *impast factor* publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe, wynosi 15,632, a punktacja MNiSW = 305. W swoich badaniach, będących osiągnięciem naukowym, stanowiącym znaczny wkład autora w rozwój dyscypliny naukowej, dr Bukowy – Bieryłło dokonała właściwego wyboru celu analiz, jakim były genetyczne aspekty związane z pierwotną dyskinezą rzęsek. Badania habilitantki włączają się w istotne w patofizjologii wyjaśnienie genetycznych podstaw pierwotnej dyskinezy rzęsek. Wybrane schorzenia z zakresu pulmonologii, okulistyki, neonatologii, związane z dysfunkcją rzęsek ruchomych i nieruchomych, stanowią ważny problem w swoich dziedzinach nauk klinicznych, dlatego też ich wybór w celu zbadania genetycznych uwarunkowań ich etiopatogenezy wydaje się ze wszech miar właściwy. Ponadto, wyniki badań habilitantki mają wysoki walor poznawczy w zakresie genetyki klinicznej, gdyż podejmują się dokładnej lokalizacji wariantów genetycznych, a także próby modyfikacji procesu translacji białek w celach terapeutycznych oraz usprawnienia metod diagnostycznych chorób spowodowanych przez dysfunkcję rzęsek.

Drobne uwagi dotyczą spraw redakcyjnych. Mimo, że habilitantka wyjaśnia każdy skrót użyty w tekście, jednak dodatkowe wyodrębnienie osobnego podrozdziału „Skróty użyte w tekście” i tym samym zlokalizowanie wyjaśnień wszystkich skrótów w jednym miejscu, znacznie ułatwiłoby analizę tekstu, zważywszy na mnogość użytych skrótów.

Ponadto, w autoreferacie, brak wyjaśnienia skrótu SWPS (zał.3 str.2). Nie jest to skrót tak oczywisty jak PAN, NCN albo UJ, czy chociażby SGGW albo UMCS, dlatego wymaga wyjaśnienia (SWPS=Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej?). Na tej samej stronie nie jest wyjaśnione pochodzenie skrótu PCD, który nie jest akronimem z języka polskiego (pochodzi z języka angielskiego: Ciliary Dyskinesia). Na str.11 (zał.3) brak wyjaśnienia skrótu ALI (czyli air – liquid interface); rozwinięcie tego skrótu jest dopiero w tytule pracy nr 41 na str.30 (zał. 3). Podobnie, brak wyjaśnień skrótów ZGMİK na str. 20 (zał.3) i SEM (może znaczyć „skaningowy mikroskop elektronowy” ale też „standardowy błąd średnich wartości”) na str.21 (zał.3). W załączniku 4 na str. 10, habilitantka w bibliografii swoich komunikatów zjazdowych

na V Polskim Kongresie Genetyki używa formuły „Łódź 19-12/09/2016”, odwracając sekwencję czasową, powinno być „Łódź 12-19/09/2016”, ponieważ kongres obradował od 12 do 19 września 2016 r.

Podsumowanie

Na podstawie analizy osiągnięć naukowych dr n. biol. Zuzanny Bukowy – Bieryłło, stwierdzam, że odpowiadają one wymaganiom określonym w art. 219 ust.1 pkt.2 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”, stanowiąc znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.

W podsumowaniu recenzji bardzo wysoko oceniam zarówno osiągnięcie naukowe jak i aktywność naukową dr n. biol. Zuzanny Bukowy - Bieryłło i wnioskuję o nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Katedra Fizjologii UJ CM
Zakład Fizjologii Doświadczalnej

S. Kwiecień

prof. dr hab. n. med. Sławomir Kwiecień