

Katedra i Klinika Endokrynologii
Diabetologii i Chorób
Metabolicznych
Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
tel. (081) 72-44-668
fax.(081) 72-44-669
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Beata Matyjaszek-
Matuszek



Chair and Department of
Endocrinology,
Diabetology and Metabolic
Diseases
Medical University
20-090 Lublin
ul. Jaczewskiego 8, Poland
tel. (081) 7244668
fax. (081) 7244669
Acting Head: Beata Matyjaszek-
Matuszek M.D., Ph. D.

Lublin, dn. 13.03.2023

OCENA

AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ I OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Dr. n. med. Aleksandra Jana Kusia

"Ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla"

I. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Dr n. med. i n. o zdrowiu Aleksander Jan Kuś jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie w 2013 roku uzyskał dyplom lekarza z wynikiem bardzo dobrym, a w 2020 roku stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu (w ramach studiów doktoranckich) z wyróżnieniem, na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów” pod kierunkiem prof. dr. hab. n.med. Tomasza Bednarczuka.

Od 2015 roku dr n. med. Aleksander Kuś był zatrudniony jako lekarz rezydent w ramach specjalizacji z chorób wewnętrznych w Klinice Chorób Wewnętrznych

i Endokrynologii Centralnego Szpitala Klinicznego UCK WUM, następnie jako asystent, a aktualnie pracuje na stanowisku starszego asystenta.

Zgodnie z art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce dr n. med. Aleksander Jan Kuś przedstawił tytuł osiągnięcia naukowego: "Ocena wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla".

Przedstawione osiągnięcie naukowe obejmuje monotematyczny cykl czterech artykułów (1 poglądowy i 3 oryginalne) opublikowanych w recenzowanych czasopismach w latach 2020-2021. Łączna wartość ich współczynnika Impact Factor (IF) wynosi 25,052 (680 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego).

Praca poglądowa:

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

Impact Factor: 5,958; MNiSW: 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;105(8):2634-2641. Impact Factor: 5,958; MNiSW: 140 pkt

* równorzędny pierwszy autor

3. 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.

Impact Factor: 6,568; MNiSW: 200 pkt * równorzędny pierwszy autor

4. 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. *Thyroid*. 2021;31(8):1171-1181.

Impact Factor: 6,568; MNiSW: 200 pkt

To ważne, że Autor jest pierwszym lub równorzędnym autorem w każdej z wymienionych publikacji i szczegółowo przedstawia swój wkład w ich powstawanie.

Celem osiągnięcia naukowego jest ocena wpływu czynności tarczycy (ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zmienności stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych) na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla. A ta metodyka badań jest oparta o wykorzystanie wariantów genetycznych jako zmienne instrumentalne do oceny związku przyczynowo skutkowego pomiędzy zakładaną przyczyną i jej potencjalnym skutkiem klinicznym.

Choroby gruczołu tarczowego to najczęściej populacyjnie występujące endokrynopatie, które mogą generować rozwój wielu zaburzeń metabolicznych i chorób, zwłaszcza sercowo-naczyniowych. Jednak ten wpływ w zakresie subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy (zmienność stężenia TSH i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych) pozostaje wciąż niejednoznaczny i dlatego też, zalecenia kliniczne w tej grupie chorych są mało precyzyjne i zależne od wielu innych zmiennych, jak wiek, choroby współistniejące, czy też ciąża.

W tym kontekście wybór tematu osiągnięcia naukowego zasługuje na uznanie i świadczy o celowanych zainteresowaniach naukowych Habilitanta, bowiem ocena związku przyczynowo-skutkowego w zakresie wariantów genetycznych chorób tarczycy i ich określonych konsekwencji klinicznych, to wciąż aktualny problem badawczy. A potwierdzenie związku czynności tarczycy z badanymi zmiennymi i udowodnienie jego przyczynowości pozwoli przełożyć wyniki na decyzje kliniczne i działania, zarówno profilaktyczne jak i terapeutyczne powikłań kardiometabolicznych.

W pierwszej chronologicznie pracy, z całego cyklu będących przedmiotem postępowania habilitacyjnego, zatytułowanej „The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches” Habilitant przedstawia wielostronne

podsumowanie aktualnej wiedzy na temat czynników genetycznych odpowiedzialnych za zmienność czynności tarczycy w zakresie wartości referencyjnych, co stanowi doskonałą bazę teoretyczną do dalszych kierunków badawczych. Warto podkreślić, unikalną możliwość wykorzystania indywidualnego profilu zmienności genetycznych do identyfikacji tych osób, które mają zwiększone ryzyko rozwoju dysfunkcji tarczycy, co może pozwolić na personalizację wartości referencyjnych stężenia hormonów tarczycy. Z pewnością współpraca naukowa w tym zakresie z dr. Marco Medici z Academic Center for Thyroid Diseases, Erasmus Medical Center Rotterdam w Holandii, w ramach ThyroidOmics Consortium poszerzyła możliwości badawcze Kandydata w zakresie tyreologii.

Celem kolejnego etapu badań w pracy "Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a Mendelian Randomization study" była ocena wpływu czynności tarczycy (w tym wpływ choroby Hashimoto oraz choroby Gravesa i Basedowa) na ryzyko rozwoju najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego, jak choroby wieńcowej i udaru mózgu. W badaniu tym, analizę oparto na wynikach 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). Autor wykazał związek przyczynowy, pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a ryzykiem udaru mózgu, bowiem wzrost stężenia tyreotropiny o jedno odchylenie standardowe (0,8 - 1,0 mIU/L) był związany z niższym o 5% ryzykiem udaru mózgu (OR = 0,95, 95%CI = 0,91 - 0,99, P = 0,008), a mediatorem w tej relacji jest ryzyko migotania przedsionków, które negatywnie koreluje ze stężeniem tyreotropiny.

Ale z drugiej strony nie wykazano związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny a ryzykiem udaru mózgu. Jednak habilitant ciekawie i wielostronnie argumentuje brak tej analogicznej obserwacji, aby nie wykluczać zupełnie relacji przyczynowo- skutkowej pomiędzy czynnością tarczycy a ryzykiem udaru mózgu. Nie udowodniono także związku przyczynowo skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych, a ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej. Ale co ciekawe, badanie wykazało istotny statystycznie związek pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby Hashimoto a występowaniem choroby wieńcowej, zaś mediatorem

w tej relacji może być nadwaga / otyłość mierzona BMI. Natomiast takich związków nie wykazano dla choroby Gravesa i Basedowa.

W kolejnej pracy „Variation in normal range thyroid function affects serum cholesterol levels, blood pressure and type 2 diabetes risk: A Mendelian randomization study”, Kandydat kontynuuje poszukiwanie zależności pomiędzy czynnością tarczycy a chorobami układu sercowo-naczyniowego z wykorzystaniem metody randomizacji Mendla w zakresie klasycznych ich czynników jak, stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego, cukrzyca typu 2, oraz otyłość w pomiarach BMI i WHR. Metoda została oparta o wyniki największych z dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS, poszerzona o analizę dwukierunkową związku przyczynowo skutkowego pomiędzy funkcją tarczycy a BMI i WHR.

Habilitant wykazał bardzo ciekawe bezpośrednie zależności między genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny a stężeniem cholesterolu całkowitego, stężeniem frakcji LDL-CH, ciśnieniem tętna oraz ryzykiem rozwoju cukrzyca typu 2, ale nie stwierdził związku pomiędzy powyższymi parametrami a stężeniem wolnej tyroksyny. W prawdzie nie znalazł ewidentnych dowodów na istnienie relacji przyczynowo skutkowej między zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych, a masą ciała, to udowodnił istotny statystycznie wpływ masy ciała na stężenie wolnej tyroksyny, co może sugerować, że niewielkie zmienności w stężeniu wolnej tyroksyny są raczej konsekwencją niż przyczyną zmian BMI.

Bazując na istnieniu wzajemnych relacji pomiędzy czynnością gruczołu tarczowego a chorobami psychicznymi, Kandydat ocenił wpływ czynności tarczycy na występowanie depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej oraz ich podtypów w pracy „Thyroid function and mood disorders: a Mendelian randomization study”. W celu optymalizacji mocy badania wykorzystał metodę randomizacji Mendla w oparciu o wyniki największych z dotychczas przeprowadzonych meta-analiz badań GWAS dla depresji oraz choroby afektywnej dwubiegunowej, podobnie metodologicznie jak w badaniach poprzednich. W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdził związku pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem tyreotropiny oraz wolnej tyroksyny a występowaniem depresji ani żadnego z ocenianych w badaniu jej podtypów. Ale co jest interesujące, wykazał nominalnie istotny statystycznie związek pomiędzy genetycznie uwarunkowanym stężeniem wolnej tyroksyny, ale nie tyreotropiny a

występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, czyli wzrost stężenia wolnej tyroksyny o jedno odchylenie standardowe był przyczynowo związany z niższym o 11% ogólnym ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej oraz niższym o 13% ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej typu 1. Obserwacja ta może sugerować, raczej lokalną biodostępność hormonów tarczycy niż wzmożoną czynność tarczycy, dlatego Autor sugeruje, że leczenie lewotyroksyną mogłoby stanowić możliwą opcję terapeutyczną w grupie pacjentów opornych na standardowe leczenie.

Pracę wieńczą przekonujące wnioski i niezmiernie interesujące implikacje kliniczne dotyczące potencjalnych korzyści z leczenia chorych z subkliniczną dysfunkcją tarczycy, dla których obecnie w wielu przypadkach nie ma jednoznacznych zaleceń:

- Wiedza na temat roli zidentyfikowanych wariantów genetycznych w procesie regulacji czynności tarczycy ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej interpretacji wyników badań opartych o metodę randomizacji Mendla.
- Wyższe stężenie tyreotropiny w zakresie wartości referencyjnych jest związane przyczynowo z niższym ryzykiem udaru mózgu; mediatorem w tej relacji jest ryzyko migotania przedsionków, które negatywnie koreluje ze stężeniem tyreotropiny.
- Wyniki badań opartych o metodę randomizacji Mendla nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych a występowaniem choroby wieńcowej.
- Istnieje związek pomiędzy predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby Hashimoto a występowaniem choroby wieńcowej; mediatorem w tej relacji może być nadwaga / otyłość przekładająca się na wyższy wskaźnik masy ciała (BMI).
- Wyższa masa ciała oceniana za pomocą wskaźnika BMI jest związana przyczynowo z niższym stężeniem wolnej tyroksyny, co może sugerować, że niewielkie zmienności w stężeniu wolnej tyroksyny są raczej konsekwencją niż przyczyną zmian masy ciała.
- Zmienność stężenia tyreotropiny w zakresie wartości referencyjnych wpływa na stężenie cholesterolu w surowicy, wartości ciśnienia tętniczego i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

- Wyniki badań opartych o metodę randomizacji Mendla nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmiennością stężenia tyreotropiny i hormonów tarczycy w zakresie wartości referencyjnych a występowaniem depresji.
- Wyższe stężenie wolnej tyroksyny w zakresie wartości referencyjnych jest związane przyczynowo z niższym ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej, co może zachęcać do podejmowania dalszych badań, w tym randomizowanych badań klinicznych, nad możliwością zastosowania terapii lewotyroksyną u chorych z oporną na klasyczne leczenie chorobą afektywną dwubiegunową.

Reasumując powyższe osiągnięcie naukowe dr. n.med. Aleksandra Kusia, obejmujące cykl 4 prac na temat wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju wybranych chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla, jest to nowatorskie i w pełni oryginalne opracowanie, które generuje nową wiedzę i stanowi istotny głos w dyskusji na temat potencjalnych korzyści leczenia subklinicznych patologii tarczycy czy też inspiracje w kierunku leczenia opornej choroby afektywnej dwubiegunowej. Niewątpliwie więc, wnosi istotny wkład do nauki, ale co więcej, może odegrać szczególne znaczenie w optymalizowaniu decyzji klinicznych w praktyce endokrynologicznej.

OCENA ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ

Należy podkreślić, że pozostały dorobek naukowo-badawczy, poza osiągnięciem naukowym, dr. n.med. Aleksandra Kusia, który obejmuje 20 publikacji, w tym 14 pełnotekstowych prac oryginalnych, 1 pracę pogładową, 1 opis przypadku, 1 komentarz na zaproszenie Redakcji, 2 rozdziały w podręcznikach krajowych, 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym. Sumaryczny Impact Factor wynosi 73,608, a wartość punktowa wszystkich publikacji według wykazu czasopism naukowych MNiSW/MEiN zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 1711 punktów. Łączna liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science 73, a Indeks Hirscha według Web of Science 7.

Jest również autorem 13 doniesień prezentowanych na międzynarodowych bądź krajowych konferencjach naukowych. Natomiast w tegorocznym zjeździe Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (European Society of Endocrinology, ESE) jest członkiem Komitetu Programowego na oficjalne zaproszenie, co jest niewątpliwym wyróżnieniem i docenieniem Jego dorobku naukowego.

Główne obszary zainteresowań naukowych Habilitanta, poza analizą omówionego powyżej cyklu publikacji, pozostają głównie w zakresie tyreologii i obejmują:

- 1) Badania nad wpływem czynności tarczycy na ryzyko rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla - poza cyklem publikacji
- 2) Badania nad podłożem genetycznym choroby Gravesa i Basedowa
- 3) Badania nad podłożem genetycznym współwystępowania autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych
- 4) Badania z zakresu diagnostyki i leczenia nowotworów neuroendokrynnych

Dr n.med. Aleksander Kuś wykazywał istotną aktywność naukową realizowaną we współpracy z międzynarodową grupą badaczy zrzeszonych w ramach ThyroidOmics Consortium, którego inicjatorem i głównym badaczem jest doktor Marco Medici z Academic Center for Thyroid Diseases, Erasmus Medical Center Rotterdam w Holandii. To dzięki 6-miesięcznemu stypendium naukowemu w konkursie "Exchange in Endocrinology Expertise (3E) program of the European Union of Medical Specialists (UEMS), Section and Board of Endocrinology" w 2018, rozpoczął współpracę naukową z ACTD oraz ThyroidOmics Consortium, którą umiejętnie potrafił kontynuować do chwili obecnej, prowadząc badania w zakresie personalizacji wartości referencyjnych stężenia hormonów tarczycy na podstawie indywidualnego profilu zmienności genetycznych.

Ponadto, dr n.med. Aleksander Kuś brał udział w 3 uczelnianych projektach badawczych, jako jego kierownik w ramach konkursu młodych badaczy a szczególnie należy podkreślić kierownictwo grantu NCN w konkursie PRELUDIUM "Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów" – w latach 2014-2018, co stanowiło punkt wyjścia i umożliwiło finansowanie badań, które składają się na cykl publikacji do rozprawy doktorskiej.

Podsumowując tematykę pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, pod znakomitym przewodnictwem merytorycznym Prof. dr hab. n. med. Tomasza Bednarczuka, są one wszechstronne, nowatorskie i zasługują na uznanie w rozwoju endokrynologii..

OCENA OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

Oceniając działalność dydaktyczną dr. n.med. Aleksandra Kusia jest ona typowa dla nauczyciela akademickiego, bowiem 2014 roku prowadzi zajęcia dydaktyczne, w tym seminaria i zajęcia praktyczne, z zakresu chorób wewnętrznych i endokrynologii dla studentów kierunku lekarskiego WUM. Dodatkowo od 2016 roku jest twórczym opiekunem naukowym Studenckiego Koła Naukowego "ENDOCRINUS" działającego przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM, gdyż członkowie Koła byli współautorami powstających w Klinice artykułów naukowych a ich prace badawcze były wielokrotnie nagradzane na międzynarodowych konferencjach studenckich. To wskazuje na szczególne umiejętności Habilitanta w przekazywaniu wiedzy teoretycznej, jak i praktycznej pracy badawczo-naukowej.

Jest członkiem 3 Towarzystw Naukowych, jak European Thyroid Association, European Society of Endocrinology i Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego oraz członkiem Rady Redakcyjnej Endocrine Connections. Ponadto recenzował publikacje w czasopismach naukowych o wysokim wskaźniku wpływów, jak Thyroid, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, European Journal of Endocrinology, Endocrine-Related Cancer, European Thyroid Journal, Endocrine Connections, Endocrine, Journal of Clinical Medicine, Annals of Translational Medicine, International Immunopharmacology, BMC Geriatrics, Europace, European Heart Journal.

W latach 2018-22 Kandydat otrzymał liczne nagrody i wyróżnienia, jak Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla wybitnych młodych naukowców oraz liczne nagrody uczelniane, jak Nagroda dydaktyczna zespołowa I stopnia JM Rektora WUM za współautorstwo podręcznika pt. "Podstawy Endokrynologii" pod red. prof. T. Bednarczuka oraz nagrodę naukową indywidualną I stopnia JM Rektora macierzystego Uniwersytetu za cykl publikacji na temat uwarunkowań genetycznych czynności tarczycy oraz oceny wpływu czynności tarczycy na ryzyko rozwoju chorób i zaburzeń metabolicznych z zastosowaniem metody randomizacji Mendla. W 2022 roku zajął 12 pozycję w rankingu liderów naukowych WUM.

Moje zastanowienie budzi jedynie używanie w całym autoreferacie określenia tyreotropina, co ma dla mnie nieco archaiczne i populistyczne skojarzenia, dlatego proponowałabym w literaturze naukowej zastąpić je określeniem hormon tyreotropowy

lub w skrócie TSH (ang. thyroid-stimulating hormone), a używając skrótu BMI (body mass index) nie dodawać już słowa wskaźnik.

Reasumując badania naukowe dr. n.med. Aleksandra Kusia wchodzące w skład cyklu prac będących przedmiotem postępowania habilitacyjnego należy stwierdzić, że są opracowane w jednorodnej tyreologicznie populacji z nowatorską metodą badawczą, dlatego mogą stać się podstawą dalszego progresywnego wnioskowania. Stanowią one oryginalny i co ważne niezwykle nowatorski wkład do nauki i mogą odegrać ogromne znaczenie w optymalizowaniu, zarówno diagnostyki jak i terapii w endokrynologicznej praktyce klinicznej.

W mojej opinii dorobek naukowy dr. n.med. Aleksandra Kusia określony w cyklu prac naukowych składających się na osiągnięcie naukowe oraz całość dorobku naukowego spełniają kryteria Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789).

Zatem, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, z wnioskiem o nadanie Panu dr n.med. Aleksandrowi Kusiowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Z wyrazami szacunku

Beata Matyjaszek-Matuszek