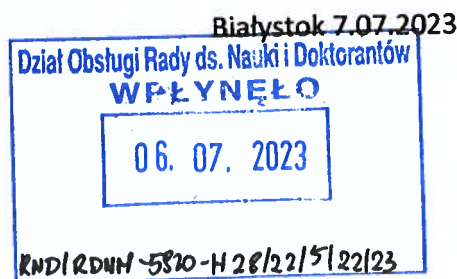


Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Ul. Waszyngtona 15b
15-269 Białystok



Ocena dorobku naukowego oraz przedstawionego osiągnięcia naukowego p.t.
„Modyfikacje epigenetyczne szlaków sygnałowych przez niekodujące RNA:
nowy wymiar podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-
naczyniowego” w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w
dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
Pani dr n. med. **Ceren Eyiletlen Postule**

1. Charakterystyka kandydata i przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Ceren Eyiletlen Postula urodziła się w 7.08.1987r w Izmit, a w 2011r ukończyła studia na kierunku weterynaria na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu w Istambule. Następnie w 2014 roku uzyskała tytuł magistra w Zakładzie Farmakologii i Farmakologii Klinicznej na Wydziale Medycznym Cerrahpasa, Uniwersytetu w Istambule. W roku 2019 uzyskała stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, na podstawie rozprawy p.t. „Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels relations to metabolic disturbances and platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus.”, przeprowadzonej pod opieką prof. dr hab. n. med. Dągmary Mirowska-Guzel. Od tego roku pracuje jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Należy zwrócić uwagę, że Habilitantka działała naukowo w licznych jednostkach, uczestniczyła w niezwykle wartościowych kursach i szkoleniach wzbogacających jej umiejętności jako naukowca.

2. Ocena przedstawionego osiągnięcia naukowego

Na przedstawione osiągnięcie naukowe p.t. „Modyfikacje epigenetyczne szlaków sygnałowych przez niekodujące RNA: nowy wymiar podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego.” składa się cykl 5 prac oryginalnych i 3 prace przeglądowe, opublikowane w renomowanych czasopismach. We wszystkich pracach oryginalnych oraz

jednej poglądowej Habilitantka jest pierwszym autorem, a w pozostałych poglądowych pełni rolę kierownika zespołu tzw. „senior author”, czyli ostatniego i korespondencyjnego autora. Na tej podstawie, jak też po analizie deklaracji autorki dotyczących jej udziału w powstaniu poszczególnych prac, uważam, iż odgrywała wiodącą i kluczową rolę w powstaniu przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego. Sumaryczny IF prac przedstawionych w osiągnięciu wynosi 45,63 i 890 punktów MNiSW.

W pierwszej przedstawionej pracy p.t. " Altered Circulating MicroRNA Profiles After Endurance Training: A Cohort Study of Ultramarathon Runners." opublikowanej w *Frontiers in Physiology* autorzy postawili sobie za cel ocenę zmian stężenia krążących mikroRNA w osoczu i ich związku z parametrami obciążenia u ultramaratończyków po ekstremalnym wysiłku, jak też wpływ poszczególnych mikroRNA na mechanizmy adaptacyjne układu sercowo-naczyniowego. Habilitantka wykazała istotne zmiany podczas ekstremalnego wysiłku następujących oligonukleotydów: MiR-125a-5p, MiR-1-3p, MiR-126, MiR-223, MiR-15b. Wykazała również związek części z nich z parametrami obciążenia wysiłkiem (stężeniem mleczanów, troponiny czy CRP). Interesująca jest również pierwsza część tej publikacji, w której na podstawie analizy bioinformatycznej danych dostępnych w literaturze i publicznych bazach danych, autorzy określili związek poszczególnych mikroRNA z procesami adaptacyjnymi zachodzącymi w układzie krążenia. Jest to niezwykle wartościowe podejście, w którym praca eksperymentalna uzupełnia się z analizą bioinformatyczną dostępnych publicznie danych.

Kolejna praca p.t. " Alterations in Circulating MicroRNAs and the Relation of MicroRNAs to Maximal Oxygen Consumption and Intima-Media Thickness in Ultra-Marathon Runners." została opublikowana w *International Journal of Environmental Research and Public Health* w 2021r. Celem badania była ocena związku pomiędzy stężeniem poszczególnych mikroRNA w osoczu a wydolnością fizyczną uczestników, w tym VO₂max ocenianym w ergospirometrii oraz grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (CIMT). Autorzy wykazali różnice w ilości MiR-125a-5p pomiędzy ultramaratończykami a osobami z grupy kontrolnej, a także związek ilości MiR-126 w osoczu z CIMT oraz wydolnością ocenianą na podstawie VO₂max.

Następna przedstawiona publikacja: "Diagnostic Performance of Circulating miRNAs and Extracellular Vesicles in Acute Ischemic Stroke.", która ukazała się w 2022 roku w *International Journal of Molecular Sciences*, koncentruje się na analizie obecności mikroRNA i mikropęcherzyków w osoczu pacjentów ze świeżym udarem mózgu. Wykazano nie tylko zmiany stężenia miR-19a-3p i Let-7f w przebiegu udaru, ale również związek miR-19a-3p z jego ciężkością. Habilitantka opisała również w ostrej fazie udaru zmiany ilości mikropęcherzyków wykazujących obecność na ich powierzchni antygen CD45. Równocześnie porównano powyższe wyniki z aktywacją płytek w odpowiedzi na stymulację kwasem arachidonowym. Są

to interesujące badania, które mogą stworzyć podstawy do innowacyjnych metod diagnostyki i być może również leczenia udaru mózgu.

W 2022 roku w RNA Biology ukazała się kolejna praca przedstawiona w tym cyklu p.t. "Thrombosis-related circulating miR-16-5p is associated with disease severity in patients hospitalised for COVID-19." Jest to doskonały przykład szybkiego i sprawnego wykorzystania biegłości Habilitantki w zakresie badań z użyciem narzędzi biologii molekularnej do analiz nowego problemu klinicznego, jakim była tendencja do nadkrzepliwości u pacjentów z infekcją SARS-CoV2. Habilitantka wykazała, iż miR-16-5p i let-7b wykazywały niższe stężenie w osoczu osób chorych na COVID-19, niż w grupie kontrolnej. Co istotne niskie wyjściowe stężenie miR-16-5p było niezależnym czynnikiem ryzyka niepomyślnego rokowania.

Ostatnia praca oryginalna cyklu z 2022 roku, p.t. "Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes mellitus: a stepwise hypoglycaemic clamp study." została opublikowana w renomowanym periodyku Cardiovascular Diabetology i przedstawia ocenę zmian ilości szeregu mikroRNA w osoczu pacjentów chorujących na cukrzycę, leczonych metforminą, poddawanych badaniu hipoglikemicznej klamry insulinowej. Habilitantka wykazała, iż podczas oraz w ciągu 7 dni po wykonaniu klamry istotnie zmienia się ilość krążących miR-106a-5p, miR-15b, miR-16-5p, miR-15a, miR-223 oraz miR-126. Równocześnie wykazała ich związek ze stężeniami markerów funkcji płytek krwi oraz śródbłonna. Jest to bardzo innowacyjna praca wskazująca na zarówno krótkotrwałe jak i odległe konsekwencje hipoglikemii na mechanizmy kontroli epigenetycznej.

Kolejne trzy prace są opracowaniami poglądowymi. W pierwszej z nich, p.t. „The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke”, opublikowanej w Molecular Neurobiology, Habilitantka opisuje dowody literaturowe na udział mikroRNA w regulacji syntezy czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), co może mieć znaczenie w patofizjologii schorzeń neurodegeneracyjnych i w ograniczaniu konsekwencji udaru niedokrwiennego mózgu.

Również w Molecular Neurobiology ukazała się praca poglądowa pt. „Long Non-Coding RNAs as Promising Therapeutic Approach in Ischemic Stroke: A Comprehensive Review”. W odróżnieniu od poprzednich publikacji, to opracowanie skupia się na nieco innych mechanizmach regulacji posttranskrypcyjnej. Tym razem Autorka koncentruje się nie na mikroRNA, ale na klasie długich niekodujących RNA (lncRNA), wskazując na ich udział w regulacji wielu podstawowych procesów wewnątrzkomórkowych. Modulacja tych procesów może przysłużyć się stworzeniu nowych metod leczenia udaru niedokrwiennego mózgu.

Ostatnia praca poglądowa zgłoszona jako element osiągnięcia naukowego ukazała się w *Journal of Clinical Medicine* i jest zatytułowana „The Importance of Non-Coding RNAs in Neurodegenerative Processes of Diabetes-Related Molecular Pathways.”. Dr Eyiletten Postula opisuje w niej rolę zarówno mikroRNA jak i lncRNA w procesach neurodegeneracyjnych wywołanych zaburzeniami regulacji wewnątrzkomórkowej, obserwowanymi w cukrzycy.

Przedstawione publikacje bardzo wiele wnoszą do zrozumienia udziału niekodujących RNA w fizjologii układu krążenia i rozwoju schorzeń układu nerwowego. Wszystkie z nich wskazują na wysoką jakość warsztatu naukowego Kandydatki oraz umiejętność niezależnego myślenia i prowadzenia badań naukowych. Duże wrażenie robi swobodne postępowanie się i łączenie w kreatywny sposób biologii molekularnej z nowoczesnymi narzędziami bazodanowymi i analizami *in silico*. Nie mam wątpliwości, że przedstawione osiągnięcie naukowe jest istotnym oryginalnym wkładem Kandydatki w rozwój nauki, spełniając kryterium ustanowione przez ustawodawcę w postępowaniu habilitacyjnym.

3. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dr Ceren Eyiletten Postula, poza osiągnięciem, przedstawiła znaczący i spójny tematycznie dorobek publikacyjny, który zawiera 52 pełnotekstowe prace naukowe o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF 226,194 i 4309 pkt. MNiSW. Z tego 14 prac opublikowała przed uzyskaniem stopnia doktora. Liczba cytowań prac Kandydatki, wg Web of Science wynosi 850, a indeks Hirscha 16.

Dorobek Kandydatki jest znaczący zarówno pod względem sumarycznej liczby publikacji, jak też ich jakości, w tym mierzonej parametrami bibliometrycznymi. Jest spójny tematycznie, dotyczy zagadnień związanych z patofizjologią i obrazem klinicznym chorób układu krążenia oraz układu nerwowego. Poza głównym osiągnięciem można w nim wyróżnić kilka wiodących tematów:

- Rola niekodujących RNA w optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii pacjentów z chorobami w chorobach układu krążenia i naczyniowo-mózgowych.
- Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe jako biomarkery powikłań zakrzepowych.
- Niekodujące RNA jako biomarkery.
- Określenie roli metabolitów jako biomarkera w chorobach układu sercowo-naczyniowego.
- Patofizjologia i obraz kliniczny chorób sercowo-naczyniowych.
- Nowe biomarkery w optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu II.

- Ocena funkcji płytek krwi i skuteczności leczenia przeciwplatekowego.

Jestem po szczególnie dużym wrażeniu bardzo nowatorskich publikacji oceniających rolę substancji drobnocząsteczkowych, a przede wszystkim N-tlenku trimetyloaminy (TMAO) i symetrycznej dimetyloargininy (SDMA) w progresji chorób układu krążenia. Habilitantka nie tylko wykryła ich znaczenie prognostyczne, ale również wskazała na mechanizmy, które biorą w tym udział.

Poza pracami eksperymentalnymi należy zauważyć szereg metaanaliz, w których Habilitantka brała udział. W jednej z nich jest pierwszą autorką, co wskazuje, że ma bardzo szerokie kompetencje naukowe, daleko wykraczające poza warsztat eksperymentalny. Liczne prace poglądowe wskazują na doskonałą znajomość tematyki, w której się porusza oraz na uznanie środowiska naukowego dla jej przemyśleń i podsumowań.

Warto zwrócić uwagę na bardzo szeroką współpracę Habilitantki zarówno w aspekcie międzynarodowym, jak też interdyscyplinarności i łączenia nauk podstawowych z aspektem klinicznym.

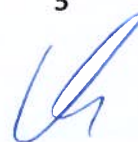
Habilitantka, poza publikacjami, prezentowała swoje wyniki na licznych renomowanych kongresach i konferencjach naukowych w kraju i za granicą.

Dr n. med. Ceren Eyiletan Postula pełniła rolę Guest Editor czasopism naukowych: *Frontiers in Pharmacology*, *Frontiers in Genetics*, a także *International Journal of Molecular Sciences*. Jestem również recenzentem w wielu czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej.

Nie mam wątpliwości, iż dr n. med. Ceren Eyiletan Postula jest naukowcem o znaczącym dorobku. Szczególny podziw budzi wysoka liczba cytowań i wysoki indeks Hirscha. W moim odczuciu jej osiągnięcia naukowe wręcz przewyższają wymaganiom stawianym kandydatom na stopień doktora habilitowanego.

4. Działalność dydaktyczna i popularyzująca naukę

Habilitantka prowadzi zajęcia na z zakresu farmakologii i toksykologii oraz farmakologii klinicznej dla studentów anglojęzycznych kierunku lekarskiego WUM. Ponadto opiekuje się Studenckim Kołem Naukowym Farmakogenomiki przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM. Prace, którymi opiekowała się Kandydatka były bardzo często nagradzane na studenckich konferencjach naukowych.



5. Wykazywanie się działalnością naukową w więcej niż jednej jednostce, udział w grantach i wielośrodkowych projektach badawczych.

W życiu każdego naukowca niezwykle ważnym elementem jest zdobywanie doświadczenia w zróżnicowanym środowisku - praca naukowa poza macierzystą jednostką. W tym zakresie przebieg kariery naukowej dr Eyleten Postuły jest wzorcowy. Już przed doktoratem Kandydatka odbyła dwa istotne staże naukowe – jeden w Katedrze Nauk Fizjologicznych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, drugi w Penn State Medical Center w Hershey w Pensylwanii, USA. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka odbyła 5 staży naukowych, spędzając w sumie ponad rok w renomowanych ośrodkach naukowych. Oczywistą konsekwencją tej intensywnej współpracy międzynarodowej są liczne publikacje z uczestnictwem autorów zagranicznych.

Habilitantka kierowała szeregiem projektów naukowych finansowanych ze środków przyznawanych w trybie konkursowym. Szczególnie należy podkreślić granty SONATA i PRELUDIUM finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (NCN). Kandydatka kierowała, a także opiekowała się projektami finansowanymi przez Warszawski Uniwersytet Medyczny, a także uczestniczyła jako wykonawca w realizacji wielu grantów finansowanych przez Agencję Badań Medycznych, NCN, Ministerstwo Nauki.

6. Działalność organizacyjna .

Habilitantka od 2018 roku jest członkiem zarządu Young Thrombosis Researchers Group oraz Council on Stroke Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), a także międzynarodowej grupy badawczej I-COMET (International Cardiovascular and Cardiometabolic Research Team). Ponadto jest członkiem grup Platelet Physiology oraz Predictive/Diagnostic Variables w ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). W kwietniu 2022 została powołana do Rady Młodych Naukowców Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

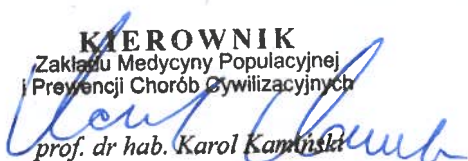
7. Nagrody.

Habilitantka jest laureatką licznych nagród, wśród których do najistotniejszych należy zaliczyć: Nagrodę dla Młodych Naukowców, w zakresie Basic Science, przyznanej na ESC Congress 2021, wyróżnienie obrony rozprawy doktorskiej, Young Scientist Traveler Award na kongres ESC Preventive Cardiology w 2020r, a także liczne nagrody naukowe Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Znaczącym osiągnięciem jest również uzyskanie stypendium dla młodych naukowców Ministra Edukacji i Nauki.

8. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy Habilitantki istotnie zwiększył się po doktoracie, jest spójny tematycznie, posiada imponującą objętość, a przede wszystkim wysoką jakość. Należy podkreślić dużą liczbę cytowań jej publikacji, a także znaczące doświadczenie w zakresie pracy naukowej poza macierzystą jednostką. Podsumowując, uważam, że zarówno całościowy dorobek jak i publikacje przedstawione przez Kandydatkę jako osiągnięcie naukowe stanowią istotny wkład autorki w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu i spełniają kryteria określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”.

Wnoszę zatem do Komisji Habilitacyjnej oraz Senatu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wydanie pozytywnej opinii i nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pani dr n. med. Ceren Eyiletten Postule.

KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych

prof. dr hab. Karol Kamiński

Prof. dr hab. Karol Adam Kamiński