

dr hab. n.med., Prof. IPIN Agnieszka Ługowska
Zakład Genetyki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Al. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa
e-mail: alugipin@yahoo.com

Warszawa, 20 września 2021r.

Instytut Psychiatrii i Neurologii
Zakład Genetyki
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
Tel. 22 45 82 610; 22 45 82 856
fax. 22 858 91 69, REGON 000288509

Recenzja
osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia
doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych
w dyscyplinie nauki biologiczne
oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Pana doktora Grzegorza Sumary

Ocenę osiągnięcia naukowego oraz całokształtu pozostałego dorobku oparłam na podstawie dostarczonych mi materiałów: 1) wniosku dr-a Grzegorza Sumary o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych, 2) kopii dokumentu potwierdzającego uzyskanie stopnia doktora, 3) autoreferatu, 4) wykazu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz opisu osiągnięcia naukowego pt. „Kinazy sygnałowe w chorobach metabolicznych”, 5) informacji o charakterze danych wnioskodawcy oraz wykazu osiągnięć naukowych (w tym wykazu publikacji, osiągnięć dydaktycznych, współpracy naukowej, stażach zagranicznych i projektach naukowych).

Dane biograficzno-zawodowe habilitanta

Pan dr Grzegorz Sumara jest absolwentem Instytutu Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego (2004 – tytuł magistra biologii). Pracę doktorską, pt. “The MAPK p38 δ Regulates Glucose Homeostasis by Suppressing Insulin Secretion from Pancreatic β Cells”, habilitant obronił w 2009r. w Institute of Physiology, Uniwersytet w Zurychu (Szwajcaria) oraz Institute of Cell Biology, ETH Hoenggerberg w Zurychu (Szwajcaria).

Z dostarczonej dokumentacji wynika, że kandydat nie ubiegał się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Przebieg pracy naukowo-zawodowej:

Po ukończeniu studiów magisterskich kandydat podjął studia doktoranckie we wspomnianych wcześniej dwóch ośrodkach akademickich w Zurychu. Natomiast po uzyskaniu stopnia doktora odbył staże podoktorskie w Department of Genetics and Development na Uniwersytecie Columbia w Nowym Yorku (USA) oraz w Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) w Strasbourgu (Francja).

Od 2013r. kandydat jest kierownikiem grupy badawczej w Rudolf Virchow Center (RVC) for Experimental Biomedicine na Uniwersytecie w Würzburgu (Niemcy). Od stycznia 2020r. pełni ponadto funkcję kierownika Centrum Dioscuri (Dioscuri Centre for Metabolic Diseases) w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Podstawa prawna

Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego określa art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Ustawa 2.0), ogłoszonej dnia 20 lipca 2018 r. w Dz.U.2021.0.478.

Ocena działalności naukowej

- **Podstawą ubiegania się** habilitanta o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe zatytułowane „Kinazy sygnałowe w chorobach metabolicznych”.

- Dane naukometryczne:

sumaryczny współczynnik Impact Factor:284,483
sumaryczna punktacja ministerialna:..... 3530
liczba cytowań:1613 bez autocytowań (wg WoS)
index Hirscha:14 (wg WoS)
dane współczynników po uzyskaniu ostatniego awansu naukowego:
a) Impact Factor (IF5):132,795
b) punktacja ministerialna:1950
c) liczba cytowań:734

- **Informacja o liczbie publikacji naukowych**, monografii, rozdziałów w monografiach autorstwa lub współautorstwa kandydata, z podaniem danych po uzyskaniu ostatniego awansu naukowego:

Kandydat jest autorem 22 publikacji naukowych 22 (po doktoracie 14); nie wskazano monografii lub rozdziałów w monografiach.

Ponadto, dr Sumara ma w dorobku 9 wystąpień w postaci wykładów oraz 1 plakat na konferencjach i sympozjach naukowych.

- **informacja o najważniejszych czasopismach**, w których kandydat publikował swoje prace:

Kandydat publikował swoje artykuły w czasopismach o wartości IF od 2,922 do 44,374. Należy jednak podkreślić, że ponad połowa prac została zgłoszona do redakcji czasopism międzynarodowych o wysokiej renomie, z IF > 6,000; wystarczy wymienić:

Science (44,374), *Cell* (38,620), *Cell Metabolism* (24,288), *Cell Stem Cell* (23,454), *Journal of Experimental Medicine* (11,984), *EMBO Journal* (10,373), *Genes & Development* (10,327), *Developmental Cell* (10,129), *Science Signaling* (6,944).

- **Informacja, czy kandydat odgrywał wiodącą rolę w ramach współautorskich prac**

Wśród 22 opublikowanych prac współautorskich dr Sumara był 3 razy pierwszym autorem, 2 razy wiodącym współautorem, 9 razy autorem korespondencyjnym.

- **Ocena wskazanego przez kandydata osiągnięcia naukowego**, w tym czy stanowi ono znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej

Osiągnięcie naukowe Pana dr-a Grzegorza Sumary pod tytułem „Kinazy sygnałowe w chorobach metabolicznych” stanowi zbiór ośmiu publikacji. Pięć z nich to artykuły oryginalne, a trzy – to prace przeglądowe. Wszystkie te prace są tematycznie spójne, a ich treść jest adekwatna do tytułu rozprawy. Artykuły oryginalne składające się na rozprawę habilitacyjną ukazały się w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym: *Genes & Development*, *Science Signaling*, *EMBO Journal*, *Scientific Reports*, *Cell Metabolism*, *Biomolecules*, *Lipids in Health and Disease* oraz *FEBS Letters*. Habilitant jest pierwszym autorem jednej pracy, a w pozostałych jest autorem korespondującym, z bardzo znaczącym udziałem na podstawie złożonych przez niego oświadczeń.

Artykuły składające się na osiągnięcie wskazują, że działalność naukowa kandydata skupiała się na identyfikacji mechanizmów regulujących funkcję adipocytów oraz na odkryciu roli izoform PKD (protein kinase D) w regulacji metabolizmu lipidów i glukozy w tkance tłuszczowej i wątrobie w kontekście rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2.

W **pracy nr 5**, która ukazała się w *Cell Metabolism* wykryto, że u myszy poziom serotoniny pochodzącej z jelit (GDS) jest podwyższony podczas głodzenia i że sprzyja lipolizie i glukoneogenezie wątrobowej. W adipocytach GDS działa przez receptor Htr2b, przez co stymuluje lipolizę zwiększając fosforylację i aktywność hormono-wrażliwej lipazy. W hepatocytach działanie GDS na drodze Htr2b promuje glukoneogenezę poprzez zwiększenie aktywności dwóch enzymów – fruktozo-bis-fosfatazy oraz glukozo-6-fosfatazy (FBPazy i G6Pazy). Ponadto, GDS hamuje wychwyt glukozy przez hepatocyty.

Autorzy wnioskują, że zahamowanie syntezy GDS może poprawić nietolerancję glukozy spowodowaną dietą wysokotłuszczową, co może przyczynić się do poprawy przebiegu leczenia cukrzycy typu 2.

Wyniki opublikowane w **artykule nr 4** (*Scientific Reports*) wskazują, że ekspresja Ndr1 (N-Myc downstream-regulated gene 1) i jego fosforylacja zależna od Sgk1 (Serum glucocorticoid kinase 1) są indukowane podczas adipogenezy. Wykazano również, że Ndr1 promuje różnicowanie i funkcje adipocytów poprzez wzbudzenie ekspresji Ppar- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ), a fosforylacja Ndr1 przez Sgk1 promuje tworzenie adipocytów. Różnicowanie komórek prekursorowych w adipocyty odbywa się w następstwie wzbudzenia ekspresji Ndr1 przez Ppar- γ i jego fosforylacji przez kinazę Sgk1. Ponadto odkryto, że Ndr1 jest wymagana do fosforylacji C/EBP- α (CCAAT/enhancer binding protein- α).

W **pracy nr 3** (*EMBO Journal*) badano mysie adipocyty z ablacją PKD1, która spowodowała znaczące obniżenie tempa lipogenezy i akumulacji triglicerydów (TG). Jednocześnie, niedobór PKD1 skutkowało zwiększeniem oddychania komórkowego i rozproszeniem energii, spowodowanym fragmentacją mitochondriów. Myszy pozbawione PKD1 w adipocytach są odporne na otyłość i cukrzycę typu 2 (T2D) wywołaną dietą dzięki zwiększeniu ilości mitochondriów i wysokiej ekspresji genów promujących rozpraszanie energii w białych adipocytach. Otrzymane wyniki wskazują, że PKD1 hamuje rozpraszanie energii i stymuluje lipogenezę i otyłość u myszy. W związku z tym ablacja działania PKD1 w adipocytach może stanowić nowe podejście do leczenia otyłości i T2D oraz związanych z nimi powikłań w przyszłości.

Badania nad metabolizmem w mysich hepatocytach pozbawionych aktywności PKD3 (protein kinase D isoform 3) były przedmiotem **pracy nr 2** (*Science Signaling*). Zespół dr-a Sumary przedstawił wyniki wskazujące, że PKD3 była dominującą izoformą PKD w wątrobie i była aktywowana w hepatocytach obciążonych lipidami. PKD3 hamuje sygnalizację insulinową, co prowadzi do upośledzenia fosforylacji AKT oraz aktywacji mTORC1 i mTORC2. Myszy pozbawione PKD3 w hepatocytach wykazywały lepszą tolerancję glukozy i insuliny oraz zwiększoną lipogenezę zależną od SREBP, co skutkowało zwiększoną zawartością TG i cholesterolu w wątrobie. Wyniki te wskazują, że PKD3 hamuje sygnalizację insulinową, a tym samym zapobiega rozwojowi stłuszczenia wątroby, ale nadekspresja konstytutywnie aktywnej formy PKD3 osłabiała sygnalizację insulinową w wątrobie i powodowała insulinooporność.

W poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób kinaza proteinowa A (PKA) może pośredniczyć w sygnalizacji podtrzymującej transkrypcję genów związanych z procesami lipolizy w odpowiedzi na stymulację hormonalną, dr Sumara z zespołem przeprowadzili wysokoprzepustowe badania przesiewowe uwzględniające wszystkie znane kinazy białkowe, których wyniki

przedstawione zostały w **pracy nr 1** (*Genes and Development*). Zidentyfikowano dużą liczbę kinaz potencjalnie zaangażowanych w regulację lipolizy. Spośród nich, wyciszenie Erk3 spowodowało w najwyższym stopniu spowolnienie tempa lipolizy. Natomiast stymulacja β -adrenergiczna stabilizuje ERK3, prowadząc do utworzenia kompleksu z kofaktorem kinazy białkowej MK5 (MAP kinase-activated protein kinase 5), napędzając w ten sposób lipolizę. Autorzy wykazali ponadto, że szlak ERK3/MK5 aktywuje translokację białka FOXO1 (Forkhead box O1) do jądra, co promuje ekspresję lipazy ATGL (adipose triglyceride lipase). Doświadczenia z delecją Erk3 w adipocytach mysich lub inhibicją MK5 skutkowały zmniejszeniem ekspresji Atgl i lipolizy. Myszy z niedoborem Erk3 w adipocytach były odporne na otyłość i cukrzycę wywołane dietą. Tempo lipolizy ulegało obniżeniu, ale zwiększało się rozproszenie energii. Opisaną w pracy nr 1 kaskadę ERK3/MK5 reprezentuje wcześniej nierozpoznana oś sygnalizacyjną w tkance tłuszczowej i jest atrakcyjnym celem dla przyszłych terapii mających na celu zwalczanie cukrzycy wywołanej otyłością.

W skład osiągnięcia dr-a Sumary wchodzi również trzy artykuły przeglądowe, w których przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat sygnalizacji MAPK i ich wpływu na regulację metabolizmu lipidów i glukozy (artykuł przeglądowy nr 1), wpływu aktywowanych przez DAG (diacyloglicerol) izoform kinazy białkowej C (PKC) i kinazy białkowej D (PKD) na regulację gospodarki glukozą i lipidami w różnych tkankach i narządach (artykuł przeglądowy nr 2) oraz funkcji auto-, para- i endokrynnych serotoniny syntetyzowanej w narządach obwodowych (artykuł przeglądowy nr 3).

Na podstawie powyższych artykułów można stwierdzić, że wyniki badań dotychczas prowadzonych przez kandydata stanowią poważny przyczynek do opracowania nowych leków i terapii przeciw otyłości i cukrzycy typu 2.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia Pana dr-a Sumary pragnę stwierdzić, że składające się na nią prace cechują się wysokim poziomem merytorycznym, posiadają walory poznawcze i praktyczne i każda z nich stanowi znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat zaburzeń szlaków sygnałowych w rozwoju chorób metabolicznych. W związku z tym uważam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymogi stawiane osiągnięciom naukowym będącym podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

- Informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową:

Oceniając aktywność naukową dr-a Sumary, zwłaszcza określając jej międzynarodowy aspekt, muszę stwierdzić, że jest ona nie tylko istotna, ale wręcz wybitna, o czym świadczą kolejne etapy kształcenia i pracy kandydata:

- a) Praktyki studenckie w Instytucie Patologii Molekularnej (Institute of Molecular Pathology – IMP) w Wiedniu oraz w Institute of Physiology, Uniwersytet w Zurychu.
- b) Praca doktorska – Uniwersytet w Zurychu, a następnie na ETH w Zurychu. Badania skupiające się na procesach regulacyjnych związanych z metabolizmem lipidów i glukozy oraz ich powiązanie z rozwojem zespołu metabolicznego. Inna ścieżka badań wiązała się z funkcją kinazy c-Jun N-terminal (JNK), należącej do Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK), w rozwoju miażdżycy. Studia doktoranckie zaowocowały trzema publikacjami z osobą kandydata jako głównego autora.
- c) Stypendium z Human Frontier Science Program (HFSP) na staż podoktorski w laboratorium prof. Gerarda Karsenty'ego z Wydziału Genetyki i Rozwoju w Columbia University Medical Center, Nowy Jork, USA. Badania obejmowały tematykę hormonalnej regulacji fizjologii komórkowej, zwłaszcza działanie osteokalcyny oraz fizjologiczne funkcje serotoniny pochodzącej z jelit (GDS), która działa jako nowy „hormon głodu” i reguluje lipolizę, glukoneogenezę i wychwyt glukozy przez wątrobę, integruje działanie tkanki tłuszczowej i wątroby w celu zwiększenia puli szybko dostępnych źródeł energii (Sumara G et al., Cell Metabolism, 2012).
- d) Stypendia sponsorowane przez Human Frontiers Research Fellowship oraz Rising Star Fellowship z European Foundation for the Study of Diabetes na staż w Instytucie Genetyki i Biologii Molekularnej i Komórkowej (IGBMC) w Strasburgu, we Francji. Badania mechanizmów regulacji wydzielania insuliny z komórek β trzustki zależnych od Pkd1.
- e) Utworzenie grupy badawczej w Centrum Virchowa na Uniwersytecie w Würzburgu. Badania nad kaskadami sygnalizacyjnymi zaangażowanymi w metabolizm wątroby, jelita i tkanki tłuszczowej, sponsorowane w ramach grantu Emmy Noether - Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Otrzymane wyniki pozwoliły na zidentyfikowanie kinaz niezbędnych do indukcji lipolizy w adipocytach.
- f) Od 2018 roku uczestnictwo w interdyscyplinarnym projekcie Collaborative Research Center/Transregio - CRC/TR 240 "Platelets - Molecular, cellular and systemic functions in health and disease" finansowanym przez DFG. Badania nad wpływem płytek krwi na utrzymanie masy komórek β trzustki i rozwój cukrzycy.
- g) Od 2018 roku - kierownik Centrum Doskonałości Naukowej Dioscuri w IBD PAN im. Nenckiego. Badania skierowane na wpływ różnego typu kaskad sygnalizacyjnych na regulację funkcji adipocytów oraz rozwój chorób metabolicznych (otyłość, cukrzyca typu 2), a także kacheksji.
- h) Kandydat pełnił funkcję kierownika w 4 projektach, był wykonawcą w 1 projekcie i otrzymał 4-krotnie wsparcie finansowe na utworzenie nowej grupy badawczej, zakup aparatury specjalistycznej lub prowadzenie

badania. Warto wspomnieć, że wszystkie granty miały charakter międzynarodowy.

- i) Habilitant pełnił również funkcję recenzenta w przypadku oceny artykułów nadesłanych do redakcji wielu czasopism o zasięgu międzynarodowym oraz oceny wniosków o finansowanie projektów lub stypendiów naukowych m.in. dla Graduate School of Life Sciences (GSLS), Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI), Agence Nationale de la Recherche (ANR), Wellcome Trust oraz Israel Science Foundation (ISF).
- j) Do dorobku naukowego należy również patent odnośnie metod zapobiegania i leczenia cukrzycy za pomocą inhibicji syntezy serotoniny oraz dwa zgłoszenia patentowe.

Uważam, że dorobek naukowy Pana dr-a Grzegorza Sumary jest znaczący i spełnia kryteria opisane w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Ustawie 2.0), Art. 219. (Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego), ogłoszonej dnia 20 lipca 2018 r. w Dz.U.2021.0.478.

- Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę:

Od 2013r. dr Sumara prowadzi zajęcia dla studentów w języku angielskim na poziomie licencjackim, magisterskim i doktoranckim na Uniwersytecie w Würzburgu oraz w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN im. Nenckiego.

Na Uniwersytecie w Würzburgu prowadził również wykłady na temat hormonalnej regulacji metabolizmu, modułów sygnalizacyjnych regulujących procesy metaboliczne oraz kaskad sygnalizacyjnych w chorobach metabolicznych.

Kandydat organizuje i prowadzi konwersatoria literaturowe dla studentów z Polski i Niemiec.

Ponadto w GSLS (Graduate School of Life Sciences) na Uniwersytecie w Würzburgu pełnił funkcję mentora dla studentów różnych poziomów studiów.

Jako ekspert opiniował nabory studentów do programu i na stypendia GSLS oraz zasiadał w komitetach doradczych dla doktorantów i magistrantów.

W ramach wsparcia ze strony GSLS zorganizował cykl wykładów p.t. "Metabolizm, homeostaza metaboliczna i zespół metaboliczny" z udziałem naukowców z różnych krajów.

Dzięki jego inicjatywie na Uniwersytecie w Würzburgu odbywały się międzynarodowe konferencje studenckie (Symposium EUREKA!), jak również międzynarodowe mini-symposium na temat sygnalizacji kinazy białkowej D (PKD) w zdrowiu i chorobie.

Dodatkowo jako inspektor bezpieczeństwa radiologicznego w Centrum Virchowa w Würzburgu prowadził szkolenia w zakresie wykorzystania radioaktywności do eksperymentów biologicznych, a także wdrażania procedur bezpieczeństwa i raportowania.

Kandydat bierze aktywny udział w cyklu wykładów prowadzonych w IBD PAN, jest powoływany do komitetów doktoranckich oraz recenzuje prace naukowe.

Dr Sumara przyczynia się do popularyzacji nauki goszcząc nauczycieli biologii oraz uczniów w swoim laboratorium, gdzie mogą poznać nowoczesne techniki badawcze i zaczerpnąć najnowszych informacji na temat badań nad metabolizmem, jak również realizować pierwsze projekty naukowe.

Kandydat udzielił szeregu wywiadów odnośnie swoich badań, m.in. dla Polskiej Agencji Prasowej (PAP) oraz agencji prasowej Max Planck Society.

Sprawuje również opiekę nad 8 doktorantami, jest promotorem 3 prac magisterskich i 10 licencjackich, nadzoruje pracę 5 osób ze stopniem doktora.

Wniosek końcowy

Na podstawie analizy osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego Pana dr-a Grzegorza Sumary uważam, że spełniają one warunki określone w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Ustawie 2.0), Art. 219. (Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego), ogłoszonej dnia 20 lipca 2018 r. w Dz.U.2021.0.478 i uzasadniają nadanie kandydatowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Zwracam się zatem z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im. Marcelego Nenckiego w Warszawie o dopuszczenie Pana dr-a Grzegorza Sumary do kolejnych etapów procedury habilitacyjnej.

Zwracam się również z wnioskiem o wyróżnienie osiągnięcia naukowego dr-a Sumary.

06095 dr hab. n. med. Agnieszka Ługowska
Prof. nadzw. w IPiN
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
analityk kliniczny,
specjalista laboratoryjnej
genetyki medycznej