

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski

Monachium, 25.05.2026

Institut für Humangenetik

Ludwig-Maximilians-Universität

Goethestr. 29, 80336 München

Recenzja pracy doktorskiej

mgr inż. Mikołaja Danielewskiego

*„Aspekty medyczne zastosowania metylomu i transkryptomu w badaniu
chorób cywilizacyjnych”*

Badania metylomu i transkryptomu stanowią kluczowe narzędzia nowoczesnej biologii molekularnej, umożliwiając precyzyjną charakterystykę zmian regulacyjnych leżących u podstaw chorób o kompleksowej patogenezie, w tym wiążących się z rozwojem technologicznym, urbanizacją oraz zmianą stylu życia chorób cywilizacyjnych. Metylomika, analizująca wzorce metylacji cytozyny w DNA, dostarcza informacji o epigenetycznych mechanizmach regulacji ekspresji genów. Zmiany metylacji — zarówno hipermetylacja promotorów genów supresorowych, jak i globalna hipometylacja genomu — są charakterystyczne dla wielu chorób cywilizacyjnych, w tym miażdżycy, przewlekłej niewydolności żylnej oraz nowotworów. Badania całogenomowej metylacji DNA, stosowane w nowoczesnych laboratoriach diagnostycznych, pozwalają na identyfikację epigenetycznych biomarkerów o wysokiej wartości predykcyjnej. Transkryptomika, obejmująca analizę pełnego zestawu RNA w komórce, pozwala na ilościową i jakościową ocenę ekspresji genów, w tym alternatywnego splicingu, stabilności transkryptów oraz aktywności regulatorowych cząsteczek miRNA. Wysokoprzepustowe techniki, takie jak RNA-seq, umożliwiają detekcję subtelnych zmian w ekspresji genów, które mogą wskazywać na wczesne etapy patogenezy nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych czy zaburzeń neurodegeneracyjnych.

Integracja danych transkryptomicznych i metylomicznych umożliwia wielowymiarową analizę sieci regulacyjnych. Korelacja poziomu metylacji z ekspresją genów pozwala na identyfikację kluczowych elementów patogenezы chorób, na przykład w odniesieniu do funkcji genów regulujących angiogenezę, odpowiedź zapalną czy metabolizm lipidów. W połączeniu z analizami proteomicznymi i metabolomicznymi możliwe jest tworzenie zintegrowanych modeli molekularnych, które wspierają opracowywanie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. W dalszej kolejności możliwe jest coraz częściej precyzyjne monitorowanie przebiegu choroby oraz personalizacja terapii poprzez dobór metod leczniczych ukierunkowanych na konkretne zaburzenia regulacyjne.

Narzędzia bioinformatyczne odgrywają centralną rolę w analizie metylomu i transkryptomu, umożliwiając przetwarzanie, integrację i interpretację dużych zbiorów danych generowanych przez techniki sekwencjonowania wysokoprzepustowego na poziomie pojedynczych cząsteczek, co zwiększa precyzję identyfikacji biomarkerów epigenetycznych. Wsparcie bioinformatyczne obejmuje także analizy jakości danych, adnotację funkcjonalną oraz integrację danych z różnych platform sekwencjonowania.

Przekazana mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych została zrealizowana w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Promotorem pracy jest dr hab. n. med. Jan Krzysztof Nowak, prof. UMP a promotorem pomocniczym dr. n. med. Karolina Wielgus. Badania będące podstawą dysertacji były częściowo finansowane w ramach grantu SONATA BIS (2017/26/E/NZ5/00851) kierowanego przez dr. Karolinę Wielgus i grantu SONATA (2020/39/D/NZ5/02720) kierowanego przez prof. Jana Krzysztofa Nowaka.

Podstawę recenzowanej pracy doktorskiej stanowi cykl trzech artykułów, z których dwa przedstawiają dane oryginalne a jeden to artykuł przeglądowy. Wszystkie prace były opublikowane w czasopismach międzynarodowych indeksowanych w bazie Web of Science. Łączny współczynnik oddziaływania prac (IF) wynosi 9,5 i odpowiada wysokości IF oczekiwanego obecnie w odniesieniu do prac doktorskich w wiodących polskich uniwersytetach medycznych.

Wcześniejsza aktywność naukowa mgr. inż. Mikołaja Danielewskiego dotyczyła między innymi badań u pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori* w kontekście onkogenezy oraz postępów w archeogenetyce. Wyniki badań zostały opublikowane między innymi w dwóch artykułach w czasopismach z listy Web of Science (Hered. Cancer Clin. Pract. oraz Genes), przy czym mgr. inż. Mikołaj Danielewski jest pierwszym autorem jednego z powyższych artykułów. Aktywność naukowa przed doktoratem odpowiada zatem wymogom stawianym obecnie kandydatom na stopień naukowy doktora nauk medycznych w polskich ośrodkach uniwersyteckich.

Badania będące podstawą przedłożonej rozprawy doktorskiej nie miały charakteru badań eksperymentalnych, wobec czego nie wymagały uzyskania pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Wykorzystane dane źródłowe zostały pobrane z publicznych baz danych i poddane autorskiej analizie przez mgr. inż. Mikołaja Danielewskiego.

W publikacjach wchodzących w skład przedstawionego cyklu badana była kwestia zmienności metylomu oraz niezależnych czynników wewnątrz transkryptomu człowieka. Dodatkowo przedstawiono aktualne możliwości wykorzystania ogólnodostępnych bioinformatycznych baz danych, zapewniających narzędzia ważne w analizie metylomu i transkryptomu.

W pierwszej publikacji oryginalnej wchodzącej w skład cyklu (Stability of Blood DNA Methylation Across Two Timepoints in Three Cohorts, Biomedicines, 2024) analizie podlegał poziom metylacji genomu leukocytów krwi obwodowej oceniony przy użyciu dwóch generacji mikromacierzy metylacyjnych firmy Illumina (450k i EPIC) u pacjentów w trzech różnych grupach wiekowych (dzieci w wieku 6-16 lat, dorośli w wieku 29-69 lat oraz populacja seniorów w wieku 73-82 lat). Metylacja była oceniana u każdej badanej osoby w dwóch punktach czasowych. Celem analizy prowadzonej przez mgr. inż. Mikołaja Danielewskiego było zbadanie, czy istnieją wzorce metylacyjne, które są stabilne w czasie. Zmienność metylacji związana jest z procesami rozwoju i starzenia się organizmu, jednak zidentyfikowanie genów o stabilnej metylacji mogłoby mieć istotne znaczenie w odniesieniu do terapii niektórych chorób cywilizacyjnych, np. chorób nowotworowych.

W związku z wieloma różnicami dotyczącymi badanych populacji, w tym w odniesieniu do czasu pomiędzy oboma badaniami metylacji u poszczególnych osób i ich



stanu zdrowia (u badanych dorosłych w wieku 29-69 występowała otyłość), uzyskanie odpowiedzi na postawione pytanie badawcze wymagało skomplikowanej normalizacji danych surowych. Z zadania tego Doktorant wywiązał się doskonale, wykazując się zaawansowaną znajomością metod statystycznych, świetną znajomością technicznych parametrów charakteryzujących obie generacje stosowanych mikromacierzy i biegłością w stosowaniu potrzebnych do analizy danych metod bioinformatycznych.

Badanie wykazało niewielką stabilność metylacji w zakresie poszczególnych sond mikromacierzowych, co wydaje się korespondować z procesem ciągłego rozwoju i dynamiczną równowagą procesów anabolicznych i katabolicznych na różnych etapach życia organizmu.

Druga z przedstawionych publikacji oryginalnych (Exceptions to broad tissue-specific transcriptomic interdependence: searching for INDependence In Expression of genes, Genes, 2025) zajmuje się zagadnieniem istnienia tzw. genów INDIE, cechujących się ekspresją niezależną od rodzaju tkanki. Szeroko wykorzystano dostępne w publicznych repozytoriach dane surowe dotyczące ekspresji transkryptomu w różnorodnych tkankach zebranych w różnych populacjach pacjentów. Główna analiza była prowadzona w puli danych transkryptomicznych The Genotype-Tissue Expression (GTEx, wersja 8), która charakteryzuje się liczną próbą badawczą oraz dużą różnorodnością tkankową.

Ekspresja większości nadających się do analizy genów okazała się albo tkankowo specyficzna albo dotyczyła większości tkanek. W oparciu o porównanie ekspresji w różnych tkankach zestawiono listę genów najbardziej odpowiadających definicji genu INDIE. Z kliniczno-poznawczego punktu widzenia istotne wydają się zwłaszcza odniesienia do genów zaangażowanych w proces indukcji angiogenezy. Uzyskane wyniki podkreślają zasadność badania nieznanych, potencjalnie unikalnych mechanizmów regulacji ekspresji genów.

W powyższej pracy autor ponownie wykazał się biegłością w stosowaniu zaawansowanych metod statystycznych i analityczną wnikliwością, płynnie integrując dane publikowane przez różnych badaczy posługujących się różnorodnymi metodami i dotyczących ponad 30 różnych tkanek.

W pracy przeglądowej, uzupełniającej przedłożony do oceny cykl publikacji (History of Biological Databases, Their Importance, and Existence in Modern Scientific and Policy Context, Genes, 2025, przesłędzono i podsumowano rozwój repozytoriów danych biologicznych oraz ich znaczenie, między innymi w kontekście aktualnie prowadzonych analiz danych genomowych, transkryptomicznych i epigenomicznych. Praca jest interesująca, obszerna a jednocześnie napisana w przystępny sposób, przydatna praktycznie i ułatwiająca zorientowanie się w możliwościach wykorzystanie bogatych repozytoriów danych, jak również znacznych, dostępnych internetowo zasobów informatycznych. Praca koresponduje tematycznie z pozostałymi dwoma pracami cyklu.

Wyniki opublikowanych prac, będących podstawą przedłożonej do recenzji dysertacji zostały podsumowane w sekcji „Wniosek rozprawy”. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych Autor wskazuje na duże znaczenie badania stopnia stabilności ekspresji i metylacji genomu dla lepszego poznania mechanizmów regulacji ekspresji w kontekście patogenezy chorób przewlekłych. Wniosek odpowiada wynikom analiz przedstawionych w opublikowanych pracach.

We wszystkich omówionych artykułach mgr inż. Mikołaj Danielewski jest pierwszym autorem, co zostało potwierdzone zgodnymi oświadczeniami współautorów. Wkład autorski Doktoranta w powstanie prac był bez wątpienia decydujący. W moim odczuciu Autor wykazał się niezbędną wiedzą teoretyczną, samodzielnością naukową a także dużą sprawnością w stosowaniu prawidłowo dobranych metod badawczych.

Tytuł przedstawionej do oceny pracy odpowiada jej treści. Układ rozprawy jest typowy dla tego typu prac, z wyraźnie wydzielonymi i jasno przedstawionymi celami, dobrze dobraną metodyką, umożliwiającą uzyskanie odpowiedzi na postawione pytania, i obszernym omówieniem wyników. Zakres cytowanego piśmiennictwa jest adekwatny do analizowanych zagadnień badawczych, umożliwiając właściwą dyskusję uzyskanych wyników.

Prezentowana rozprawa doktorska stanowi oryginalne opracowanie zidentyfikowanych problemów badawczych. Uzyskane wyniki mają wartość praktyczną, ułatwiając dalsze badania w zakresie patogenezy wybranych chorób cywilizacyjnych, m. in. chorób układu krążenia.



Nie mam istotnych uwag merytorycznych w stosunku do przedstawionej dysertacji. Uważam, że praca spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim, wymienione w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” i kwalifikuje mgr inż. Mikołaja Danielewskiego do nadania stopnia doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zwracam się do Kapituły Kollegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o przyjęcie pracy i dopuszczenie mgr inż. Mikołaja Danielewskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych.

W związku z opublikowaniem większości wyników przedstawionej do recenzji rozprawy w dwóch pracach oryginalnych w recenzowanych czasopismach naukowych posiadających współczynnik oddziaływania (IF) wynoszący odpowiednio 3,9 oraz 2,8 i punktację MNiSW wynoszącą dla każdej z nich 100 punktów, interdyscyplinarnym charakterem pracy oraz kompleksowością i intelektualną elegancją zastosowanych metod analizy danych zwracam się do Kapituły Kollegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski