

Prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk
Kierownik Katedry i Kliniki Endokrynologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków, 26.08.2021 r.

**Ocena osiągnięcia naukowego i całego dorobku naukowego, dydaktycznego
oraz działalności organizacyjnej
dr med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek
w postępowaniu o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Dane kandydata

Dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Tytuł magistra analityki medycznej Kandydatka uzyskała na podstawie pracy pt.: „*IL-1 β sIL-1RII i IL-1Ra w hodowli ludzkich neutrofilów*”. W latach 2002 – 2005 odbyła Studia Doktoranckie na Wydziale Lekarskim w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych UMB. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała 29.06.2005 r. za pracę „*Ocena roli polimorfizmów wybranych genów układu HLA, promotora genu IL-18 oraz polimorfizmu 1188A/C1 GENU IL-12 w patogenezie i obrazie klinicznym choroby Gravesa-Basedowa*” – opiekunem naukowym przygotowanej rozprawy doktorskiej był profesor Adam Krętowski, Kierownik Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. **Kandydatka wypełniła więc pierwszy, niezbędny warunek wymagany od kandydatów ubiegających się o tytuł naukowy doktora habilitowanego.** Nie znalazłam w przedstawionych dokumentach informacji na temat czy kandydatka uprzednio ubiegała się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego; stąd wnioskuję, że jest to pierwszy wniosek.

Dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek od 01.10.2019 r. zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Zakładzie Genetyki Klinicznej UMB, a od marca 2020 r. jest kierownikiem Pracowni Genetyczno-Molekularnej Akademickiego Ośrodka Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej w Białymstoku. Od początku swojej pracy

związana była z ośrodkiem akademickim, początkowo pracując jako wolontariusz w Pracowni Immunogenetyki Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych (2002-2004), a następnie (do dnia dzisiejszego) jako asystent szpitalny w ww. Klinice. Równocześnie była w różnych okresach czasowych zatrudniona, w tym na stanowiskach kierowniczych, w szeregu renomowanych laboratoriach genetycznych.

Recenzja została przygotowana zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa i w odniesieniu do obowiązujących kryteriów oceny wg art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r., Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1669 (ustęp 1 i 2 z art. 219).

Analiza dorobku naukowego w tym osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej

Istotna aktywność naukowa

Od początku swojej pracy badawczej zainteresowania dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek związane były z analizą genetyczno-molekularną w chorobach kompleksowych z zakresu endokrynologii. Jednymi z jej pierwszych nauczycieli była Pani Profesor Ida Kinalska, ówczesny kierownik Kliniki Endokrynologii, uznany autorytet w dziedzinie endokrynologii w Polsce, jak również Pan Profesor Adam Krętowski, który kierował Pracownią Immunogenetyki. Dorobek naukowy Kandydatki zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych jest tematycznie spójny. Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego to „Ocena roli czynników genetyczno-molekularnych w etiopatogenezie i obrazie klinicznym chorób kompleksowych”.

Parametry bibliometryczne

Dorobek naukowy dr med. dr med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek, zgodnie z załączoną do dokumentacji analizą bibliometryczną, obejmuje **63 prace oryginalne w tym 52 opublikowane w czasopismach z Listy Filadelfijskiej posiadających IF**. Sumaryczny **Impact Factor** opublikowanych prac wynosi **124,618**, punktacja **KBN/MNiSW – 4515**, w tym 4210 dla publikacji umieszczonych na Liście Filadelfijskiej (przed uzyskaniem stopnia doktora – IF - 7,856, punktacja KBN/MNiSW - 116,762). Należy podkreślić w tym miejscu, że znamienna ilość publikacji oryginalnych Kandydatka opublikowała w renomowanych czasopismach naukowych (jedynie 11 opublikowanych prac oryginalnych jest w piśmiennictwie

nieposiadającym IF). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (na dzień 08.12.2020 r.) **liczba cytowań** (bez autocytowań) **wynosi 480 według bazy *Web of Science: Core Collection* (wg. *Web of Science: All databases* – 487), współczynnik Hirscha dla całego dorobku wynosi 14.**

Dorobek uzupełniają dwa artykuły poglądowe i 103 doniesienia zjazdowe, w tym 51 z konferencji międzynarodowych. Dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek jest pierwszym autorem w 5 publikacjach oryginalnych o łącznym IF wynoszącym 12,001, punktacja KBN/MNiSW – 410. Wszystkie te prace zostały włączone do osiągnięcia naukowego. Nie znalazłam pracy z pierwszym autorstwem Kandydatki niewłączonej do osiągnięcia naukowego, poza jedną pracą poglądową opublikowaną w Przeglądzie Gastrologicznym w 2007 roku.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 5-ciu prac oryginalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach z dobrym *Impact Factor*: *Plos ONE* (2015, IF – 3,057), *Neuro Molecular Medicine* (2018, IF – 2,576), *Molecular Genetics&Genomic Medicine* (2019, IF – 1,995), *Immunobiology* (2019, IF – 2,788), *BMC Medical Genetics* (2020, IF – 1,585). Prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. W przedstawionej dokumentacji znajdują się oświadczenia wszystkich współautorów manuskryptów wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, z których należy wnioskować o znaczącym udziale kandydata zarówno w przeprowadzanych badaniach jak i w przygotowaniu manuskryptów. Nie podano procentowego udziału każdego ze współautorów. Sam kandydat szacuje swój udział procentowy w ww. pracach kolejno na: 70%, 80%, 80%, 70% i 80%.

W mojej opinii łączny dorobek naukowy Kandydatki spełnia kryteria bibliograficzne do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego, a na szczególną uwagę zasługuje przede wszystkim jakoś dorobku naukowego świadcząca o stałym i wartościowym rozwoju naukowym.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe dr med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek składa się 5 prac, których głównym celem badawczym było poszukiwanie wzajemnych powiązań pomiędzy wariantami sekwencji DNA, poziomami transkryptów określonych genów oraz stężeniami różnych białek w poszukiwaniu kluczowych szlaków związanych z rozwojem chorób kompleksowych. Znalezienie czynników genetyczno-molekularnych zaangażowanych w etiopatogenezę i obraz fenotypowy chorób kompleksowych potencjalnie może wpływać na wybór procedur diagnostycznych w celu określenia grup ryzyka a w konsekwencji wdrożenia, jeśli to

możliwe, działania profilaktycznego, a w przyszłości ustalenia celów terapeutycznych. Prace wpisują się więc w nowoczesny trend rozwoju farmakogenetyki, która może zmieniać, a także coraz częściej wpływać będzie na nasze decyzje diagnostyczno-terapeutyczne.

Publikacja 1 (N. Wawrusiewicz-Kurylonek, B. Telejko, M. Kuzmicki, A. Sobota, D. Lipinska, J. Pliszka, B. Raczkowska, P. Kuc, R. Urban, J. Szamatowicz, A. Kretowski, P. Laudanski, M. Gorska: *Increased Maternal and Cord Blood Betatrophin in Gestational Diabetes. PLoS One, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0131171*) – w pracy przedstawiono badania nad rolą cytokin pro- i przeciwzapalnych oraz adipocytokin w patogenezie i obrazie klinicznym cukrzycy ciążowej. Porównanie m.in. stężenia betatrofiny, peptydu potencjalnie kontrolującego wzrost komórek beta, we krwi matki i krwi pępowinowej oraz zbadano ekspresji mRNA dla betatrofiny w podskórnej tkance tłuszczowej, trzewnej tkance tłuszczowej i w tkance łożyskowej pobranej od kobiet ciężarnych z prawidłową tolerancją glukozy (NGT) i cukrzycą ciążową (GDM). Okazało się, że stężenie betatrofiny w surowicy matki i we krwi pępowinowej było znamienne wyższe u pacjentek z GDM niż u kobiet z grupy kontrolnej. Stężenie matczynej betatrofiny u pacjentek z GDM było ujemnie skorelowane ze stężeniem peptydu C w surowicy. Ekspresja mRNA (zarówno *C19orf80*, jak i *Fnde5*) w tkance tłuszczowej i łożyskowej nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Kandydatka wraz z współautorami tego doniesienia naukowego uznali, że wzrost stężenia betatrofiny w krwi matki i krwi pępowinowej może być mechanizmem kompensacyjnym zwiększonego zapotrzebowania na insulinę w GDM.

Kolejne trzy publikacje dotyczą analizy genetyczno-molekularnej czynników ryzyka występowania chorób autoimmunizacyjnych. Publikacja 2 (N. Wawrusiewicz-Kurylonek, M. Chorazy, R. Posmyk, O. Zajkowska, A. Zajkowska, A.J. Kretowski, J. Tarasiuk, J. Kochanowicz, A. Kulakowska: *The FOXP3 rs3761547 Gene Polymorphism in Multiple Sclerosis as a Male-Specific Risk Factor. Neuromolecular Med. 2018; doi: 10.1007/s12017-018-8512-z*) dotyczyła oceny asocjacji wybranych trzech polimorfizmów genu FOXP3 (*rs3761549*, *rs3761548*, *rs3761547*) z poszczególnymi danymi klinicznymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z rzutowo-remisyjną postacią choroby oraz w grupie kontrolnej zdrowych ochotników. Stwierdzono istotne różnice w dystrybucji allelu C *rs3761547* u mężczyzn chorych na SM w porównaniu do zdrowych mężczyzn ($p = 0,046$). Nie zaobserwowano związku między SM a pozostałymi dwoma polimorfizmami zarówno u mężczyzn jak i u kobiet w obu badanych grupach. Uzyskane dane pozwoliły dr med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek na wyciągnięcie wniosku, że polimorfizm *rs3761547* genu FOXP3 wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju SM u mężczyzn. Była to pierwsza

obserwacją wskazująca na specyficzną dla płci zależność pomiędzy polimorfizmem rs3761547 genu FOXP3 a stwardnieniem rozsianym.

Przedmiotem analizy będącej tematem badawczym przedstawionym w kolejnej publikacji (publikacja 3: *N. Wawrusiewicz-Kurylonek, OM. Koper-Lenkiewicz, J. Goscik, J. Mysliwiec, P. Pawłowski, AJ. Kretowski: Association of PTPN22 polymorphism and its correlation with Graves' disease susceptibility in Polish adult population-A preliminary study. Mol Genet Genomic Med., 2019, doi: 10.1002/mgg3.661*) była ocena związku polimorfizmu rs2476601:c.C>T (c.1858C>T) genu *PTPN22* z predyspozycją do wystąpienia MGB. Należy podkreślić, że patomechanizm rozwoju choroby Gravesa i Basedowa, a zwłaszcza predyspozycji do rozwoju i ciężkiego przebiegu orbitopatii tarczycowej, są przedmiotem intensywnych badań wielu zespołów badawczych. Poszerzenie wiedzy w tym zakresie być może przybliży rozwój metod przyczynowego leczenia i poprawy rokowania w przypadku ciężkiej postaci choroby. Uzyskane wyniki badań pokazały, że polimorfizm genu *PTPN22*:c.1858C>T może być związany z predyspozycją do wystąpienia MGB w populacji dorosłych mieszkańców północno-wschodniej Polski. Niemniej jednak badany przez kandydatkę polimorfizm genu *PTPN22* nie wpływał istotnie na ryzyko rozwoju orbitopatii i ujawnienia się choroby u osób przed 40 rokiem życia.

Publikacja 4 (*N. Wawrusiewicz-Kurylonek, J. Goscik, Chorazy M, K.Siewko, R.Posmyk, A.Zajkowska, A.Citko, R.Maciulewski, M.Szelachowska, J.Mysliwiec, I.Jastrzębska, A.Kulakowska, J.Kochanowicz, AJ. Kretowski: The interferon-induced helicase C domain-containing protein 1 gene variant (rs1990760) as an autoimmune-based pathology susceptibility factor. Immunobiology. 2020. doi: 10.1016/j.imbio.2019.10.013.*) dotyczyła badań nad rolą polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP; rs1990760) w genie *IFIH1* w trzech chorobach autoimmunizacyjnych: SM, cukrzycy typu LADA oraz MGB w populacji polskiej. Dodatkowym celem było poszukiwanie korelacji pomiędzy tym polimorfizmem a różnymi cechami klinicznymi występującymi u chorych. Oryginalną obserwacją było wykazanie istotnych różnic w niektórych wskaźnikach klinicznych tj. BMI, TRAb, TSH, HbA1C, p-ciała anty-GAD oraz wieku w chwili rozpoznania choroby autoimmunizacyjnej. Powiązано także obecność polimorfizmu rs1990760 w genie *IFIH1* w rozwoju GD, cukrzycy LADA i SM w populacji polskiej.

Ostatnią publikacją będącą częścią osiągnięcia naukowego habilitantki (Publikacja 5: *N. Wawrusiewicz-Kurylonek, AJ. Kretowski, R.Posmyk: Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. BMC Med Genet 2020; doi: 10.1186/s12881-020-01136-5*) jest badanie populacyjne oceniające częstość występowania patogennych wariantów

w genach odpowiedzialnych za rozwój ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji regionu Podlasia. Należy podkreślić, że w pracy przebadano reprezentatywną próbę 633 niespokrewnionych pacjentów na obecność patogennych wariantów w genach V czynnika krzepnięcia i protrombiny. Autorzy wykazali, że wariant genu *FII* występuje rzadziej niż w innych krajach europejskich (ok. 6%). Natomiast allel A genu *FV* występuje z częstością zbliżoną do występującej w Europie Północnej, Środkowej i Południowo-Centralnej (ok. 5%). Badanie obecności różnych wariantów dziedzicznej zakrzepicy wydaje się mieć znaczenie kliniczne dla predykcji przyszłych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Podsumowując, należy podkreślić aspekty poznawcze przeprowadzonych badań przez dr med. Natalię Wawrusiewicz-Kurylonek. Według kandydatki geny *FOXP3*, *PTPN22* i *IFIH1* mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych a ich warianty genetyczne mogą mieć związek zarówno z etiopatogeneza jak i z obrazem klinicznym choroby. Osiągnięcie naukowe kandydatki uważam za w pełni oryginalne, wartościowe i uważam, że odgrywała on wiodącą rolę w powstawaniu tych współautorskich pracach naukowych.

Prace naukowe i publikacje nie włączone do osiągnięcia naukowego dotyczą przede wszystkim dalszych badań nad poszukiwaniem nowych genetyczno-molekularnych czynników mających znaczenie w rozwoju w cukrzycy ciążowej i chorób autoimmunizacyjnych. Należy podkreślić, że przy wykonywaniu badań genomicznych i transkryptomicznych, kandydatka wykorzystuje nowoczesne techniki biologii molekularnej. Prowadzi także szereg badań eksperymentalnych w zakresie immunologii i immunogenetyki.

Dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek była współwykonawcą licznych badań statutowych, grantów naukowych finansowanych przez KBN, MNiSW, NCN, NCBiR współpracując z wieloma zespołami badawczymi w Polsce. Kandydatka była uczestnikiem i wykonawcą grantu realizowanego w ramach FP6 EU: *Emerging Diseases In Changing European Environment* (2004 – 2010) oraz projektu „Utworzenie bazy aparaturowej na rzecz Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu w Białymstoku finansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego. Aktualnie jest kierownikiem projektu NCN edycji OPUS 20 „Poszukiwanie nowych molekularno-genetycznych czynników ryzyka rozwoju chorób autoimmunizacyjnych w populacji północno-wschodniej Polski” oraz

współautorem projektu realizowanego wspólnie s Vilnius University dotyczącym badań genetycznych w zespołach „Overgrowth”.

Kandydatka odbyła szereg staży naukowych i wizyt studyjnych w Polsce i za granicą, w tym w wielokrotnie w centrum szkoleniowym *Life Technologies* w Darmstadt w Niemczech, w *Wilhelm Johannsen Centre for Functional Genome Research Department of Cellular and Molecular Medicine University of Copenhagen*, Dania oraz na Uniwersytecie w Wilnie. Aktualnie pełni obowiązki „Guest Editor” w czasopiśmie *Genes* odpowiadając za przygotowanie wydania „*Molecular Risk Factors of Complex Diseases*”.

Za pracę naukową dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek była sześciokrotnie nagrodzona nagrodą zespołową i dwukrotnie nagrodą indywidualną Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące

Osiągnięcia dydaktyczne:

Swoja działalność dydaktyczną dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek rozpoczęła w 2008 roku prowadząc zajęcia w Wyższej Szkole Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku (aktualnie Wyższa Szkoła Medyczna) na studiach I i/lub II stopnia na Kierunku Kosmetologii, Ratownictwa Medycznego, Pielęgniarstwa Fizjoterapii, i Biotechnologii. Prowadziła zajęcia z zakresu mikrobiologii, immunologii, biotechnologii, biologii molekularnej i była opiekunem licznych prac licencjackich. W latach 2017-18 prowadziła zajęcia dydaktyczne z genetyki dla studentów kierunku Analityka Medyczna oraz na II roku English Division (Wydział Lekarski, studenci anglojęzyczni) - Od 2012 roku jest kierownikiem naukowym i jednocześnie jedynym wykładowcą na kursach: 1) „Techniki biologii molekularnej w diagnostyce laboratoryjnej” (od 2021 r.) dla osób specjalizujących się w Laboratoryjnej Diagnostyce Medycznej i 2) „Diagnostyka molekularna w schorzeniach immunologicznych i transplantologii” dla osób specjalizujących się z Laboratoryjnej immunologii medycznej”. W ramach doktoranckich studiów środowiskowych Kandydatka prowadziła zajęcia dydaktyczne z zakresu NGS (w ramach KNOW) na Uniwersytecie w Białymstoku. Od 2019 r. dr med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek w ramach zatrudnienia prowadzi zajęcia z genetyki dla studentów Wydziału Lekarskiego (rok II i V), Analityki Medycznej (rok III), Pielęgniarstwa (rok I), Fizjoterapii (rok I i studia magisterskie) oraz kontynuuje zajęcia w szkole anglojęzycznej - English Division. W ramach działalności dydaktycznej opiekuje się również Studenckim Kołem Naukowym działającym przy Zakładzie Genetyki Klinicznej.

W ramach pracy w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku brała udział w zorganizowaniu kierunku Biotechnologia i kolejno pełniła obowiązki Kierownika Zakładu Biotechnologii.

Po wnikliwym zapoznaniu się z dokumentacją złożoną przez Kandydatkę oraz oceniając dotychczasowy dorobek naukowy dr hab. dr med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek, jej wyróżniające się osiągnięcia na polu naukowym, a także działalność dydaktyczną i organizacyjną, stwierdzam, że Kandydatka w pełni spełnia wymagania dla osób ubiegających się o uzyskanie tytułu naukowego profesora. Jej działalność naukowa, w dużej części nowatorska, wnosi istotny wkład w rozwój nauki polskiej i światowej.

Z głębokim przekonaniem przychylam się do wniosku o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego dr med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek.



Prof. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk