

Łódź, dn. 09.07.2021

prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec
Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej
Zakładu Genetyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. medycznych Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek
ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

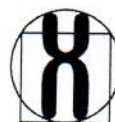
**Ocena osiągnięcia naukowego „Ocena roli czynników genetyczno-molekularnych
w etiopatogenezie i obrazie klinicznym chorób kompleksowych”**

Pani dr nauk medycznych Natalia Wawrusiewicz - Kurylonek, swą karierę naukową rozpoczęła w roku 2002 jeszcze jako studentka pracując aktywnie w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Immunologii Akademii Medycznej w Białymstoku (od 2008 r Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Efektem tej działalności był jej czynny udział w Ogólnopolskiej Konferencji Studentów Medycyny (Białystok 17-18 maja 2001), a także dwie publikacje w czasopismach indeksowanych.

Miesiąc przed ukończeniem studiów rozpoczęła pracę w ramach wolontariatu w nowym laboratorium naukowym Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku – w Pracowni Immunogenetyki, której pomysłodawcami byli Pani Profesor Ida Kinalska, ówczesny kierownik Kliniki, a także dr hab. Adam Krętowski, który kierował pracą Pracowni. Tam w ciągu kilku miesięcy opanowała podstawowe techniki molekularnej analizy DNA, a także rozpoczęła przygotowania do studiów doktoranckich na wydziale lekarskim. Dwa lata po rozpoczęciu studiów doktoranckich została zatrudniona na etacie asystenta szpitalnego w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, gdzie pracuję nieprzerwanie do dzisiaj. Będąc na etacie szpitalnym rozwijała swoje zainteresowania naukowe realizując szereg grantów Komitetu Badań Naukowych (KBN), była

Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 272 57 67
e-mail: katedra.genetyki@umed.lodz.pl





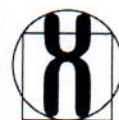
wykonawcą prac statutowych Uczelni oraz uczestniczyłam w licznych szkoleniach i kursach. Podczas zatrudnienia na etacie asystenta szpitalnego w latach 2004 do 2011 jej dorobek naukowy powiększył się o 23 publikacje, na które składają się 21 prac oryginalnych o łącznym IF 22.11 i 2 prace poglądowe. W 14 publikacjach jest 2 lub 3 autorem. W tym okresie uczestniczyła także w wielu konferencjach międzynarodowych, między innymi w „9th European Congress of Endocrinology” w Budapeszcie, gdzie prezentowała w wystąpieniu ustnym wyniki swoich badań. Jest autorem lub współautorem 31 doniesień zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych (2004-2011). W lutym 2011 roku została zatrudniona na części etatu specjalisty naukowo-technicznego w Centrum Medycyny Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku z oddelegowaniem do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych. Zatrudnienie to trwało do 30 września 2019 roku. Będąc w tym okresie na etacie technicznym nie miała możliwości ubiegania się o fundusze prac statutowych jako kierownik projektów, pomimo tych ograniczeń starała się budować swój dorobek naukowy jako wykonawca licznych badań w ramach projektów statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W okresie od 2012 do 2019 na jej dorobek naukowy składa się 26 oryginalnych publikacji o łącznym IF 71.234. W 12 z nich jest 1 lub 2 autorem. Habilitantka jest ponadto autorem lub współautorem 55 doniesień zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych (2012-2019).

Od 1 października 2019 roku po niemal 17 latach pracy zawodowej została zatrudniona na etacie adiunkta badawczo-dydaktycznego w Zakładzie Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, co było spełnieniem jej naukowo-zawodowych marzeń. W roku 2020 ukazało się 8 prac oryginalnych, spośród których w 2 jest pierwszym autorem i w 5 drugim autorem. Za swoje osiągnięcia naukowe była wielokrotnie wyróżniana.

Podsumowując, Habilitantka jest autorką i współautorką łącznie 65 publikacji naukowych, w tym 63 to prace oryginalne (z IF - 52 publikacje, bez IF - 11 publikacji), a 2 to poglądowe. Przed obroną doktoratu na mój dorobek naukowy składa się 8 publikacji oryginalnych o łącznym IF – 7.856.

Po obronie doktoratu, w latach 2006 – 2020 na dorobek naukowy Habilitantki, składają się 52 publikacje, z czego 50 to prace oryginalne opublikowane w czasopiśmie

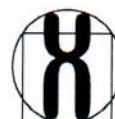




indeksowanych w Medline i w czasopismach z Listy Filadelfijskiej o łącznym IF – 116.672, a 2 to prace poglądowe. W 5 pracach oryginalnych jest pierwszym autorem, natomiast w 18 pracach drugim.

Obszar zainteresowania chorobami kompleksowymi w aspekcie złożoności genetycznej, zaangażowania licznych genów i ich form, jak również elementów z obszaru metabolomiki, proteomiki i czynników środowiskowych, jest głównym obszarem naukowym w jakim porusza się habilitantka. Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe kandydatki pt” **Ocena roli czynników genetyczno-molekularnych w etiopatogenezie i obrazie klinicznym chorób kompleksowych**” jest cyklem pięciu oryginalnych prac. W których habilitantka jest pierwszym lub ostatnim autorem. Dostarczone dokumenty współautorów powyższych publikacji, w pełni uzmysławiają stanowisko habilitantki oraz jej ogromne zaangażowanie i pozycje naukową w powyższym obszarze. Powyższy cykl pięciu publikacji, to w pełni czytelna analiza problemu chorób o niezwykle złożonej patogenezie. Wszystkie, powyższe prace posiadają współczynnik oddziaływania IF powyżej 1 do ponad IF 3 punktów. Ocena parametryczna osiągnięcia naukowego, będącego cyklem publikacji to wartość współczynnika oddziaływania $IF=12,001$ oraz punkty MNiSW 410.

Choroby kompleksowe (ChK), to choroby u podłoża których leży silna komponenta genetyczna i określone czynniki środowiskowe, w tym te odnoszące się do stylu życia. Rozpoznanie choroby kompleksowej jest najczęściej pochodną jakościowych objawów klinicznych i parametrów mierzalnych. Postawienie właściwej diagnozy klinicznej ma na celu określenie fenotypu, który w przypadku choroby kompleksowej musi być dokładnie zdefiniowany aby wyeliminować niekorzystny wpływ heterogenności etiologicznej i klinicznej. Choroby kompleksowe stanowią dużą grupę zaburzeń, ze szczególnym uwzględnieniem chorób cywilizacyjnych (choroby nowotworowe, metaboliczne, psychiczne, układu krążenia), chorób układu nerwowego (np. neurodegeneracyjne) oraz chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, które stanowią duży problem i wyzwanie poznawcze współczesnej medycyny. Można stwierdzić, że ChK to w zasadzie choroby powszechne, ponieważ wykazują one wysoką częstość populacyjną. Uwarunkowania genetyczne są jednym z czterech czynników leżących u podstawy naszego zdrowia. W latach 70–tych XX wieku kanadyjski minister zdrowia i opieki społecznej Marc Lalonde opracował koncepcję tzw. Pól Lalonde'a, wyodrębniając cztery czynniki, od których zależy zdrowie. Należą do nich styl życia, czynniki środowiskowe, czynniki genetyczne oraz funkcjonowanie opieki zdrowotnej.

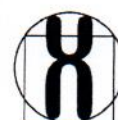


Heterogenność genetyczna (wiele *loci* genowych, wiele wariantów), a także brak standardowych Mendlowskich wzorców dziedziczenia to główne cechy ChK. Odziedziczenie wariantów genetycznych związanych z chorobą kompleksową stanowi tylko część ryzyka jej rozwoju, kreując predyspozycję genetyczną. Oznacza ona, że dana osoba cechuje się genetyczną podatnością (skłonnością do rozwoju określonej choroby), ale nie oznacza, że dojdzie u niej do rozwoju tej choroby na pewno. Odkrycie czynników przyczyniających się do powstania choroby kompleksowej i scharakteryzowanie ich związku z chorobą jest trudnym przedsięwzięciem.

Ostatnie lata przyniosły rewelacyjne zmiany w naszym rozumowaniu „chorób kompleksowych”. Powstanie lepszej diagnostyki oraz stratyfikacja pacjentów wykorzystująca testy molekularne, jak też opracowanie skuteczniejszych metod diagnostyki, leczenia w tym terapii celowanych doprowadziły do skutecznych rozwiązań i wymiernych korzyści dla pacjentów. Wprowadzenie wysoko przepustowych metod analiz genetycznych, identyfikacji wariantów patogennych. Doprowadziło do przełomowych odkryć a co za tym idzie zmian w diagnostyce i terapii pacjentów. Dlatego też kolejnym poziomem analizy czynników związanych z chorobami kompleksowymi są badania profili ekspresyjnych za pomocą metod wysokoprzepustowych (RNA-seq). Przeprowadzenie analizy SNP z wykorzystaniem danych RNA-seq pozwala odkryć tysiące SNP i obserwować jednocześnie poziomy ekspresji genów ze zidentyfikowanymi zmiennymi sekwencjami. Takie podejście, nazywane sekwencjonowaniem komórkowym, jest użyteczne do zilustrowania heterogenności komórek zaangażowanych w wiele skomplikowanych procesów biologicznych, które leżą u podstaw patogenezy chorób kompleksowych. Poprzez analizę od SNP do SAAPs i następnie ocenę struktury białka możliwe jest określenie skutków SNP za pomocą badań proteomicznych (Cavallo i wsp., 2005). Analiza proteomiczna komórek, tkanek oraz płynów ustrojowych pozwala uzyskać wgląd w złożone procesy wpływające na fizjologię i patofizjologię człowieka.

Poszukiwanie wzajemnych powiązań pomiędzy wariantami sekwencji DNA, poziomami transkryptów określonych genów oraz poziomami białek może ujawnić kluczowe szlaki związane z rozwojem chorób kompleksowych. Wszystkie te elementy tworzą układ genetyczno-molekularnych czynników zaangażowanych w etiopatogenezę i obraz kliniczny oraz odpowiadają za tworzenie „architektury” podłoża chorób kompleksowych.

Z uwagi na powyższe dane, celem badań Habilitantki opisanych w publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe przedstawionych mi do recenzji. Była pogłębiona charakterystyka oraz poznanie tych czynników może być pomocne w wytyczeniu nowych kierunków procedur



diagnostycznych umożliwiającą określenie grup ryzyka i ustalenie celowanego postępowania profilaktycznego.

W pierwszej z cyklu publikacji, z roku 2015, habilitantka przedstawia publikację, jako podsumowanie cykl 12 prac poświęconych ocenie roli cytokin pro- i anty-zapalnych oraz adipocytokin w patogenezie i obrazie klinicznym cukrzycy ciążowej. Powstałych w latach 2006-2015. Celem powyższego było przeprowadzenie badań proteomicznych oraz transkryptomicznych u pacjentek z cukrzycą ciążową i u zdrowych ciężarnych. Patogeneza cukrzycy ciążowej ma charakter wieloczynnikowy i związana jest głównie z matczyną hiperinsulinemią oraz narastającą insulinopornością, która prawdopodobnie wynika z kombinacji zwiększonego przyrostu adipocytów tkanki tłuszczowej oraz działania hormonów i białek łożyskowych. Ponadto w czasie ciąży dochodzi do zwiększonej ekspresji adipocytokin: leptyny, rezystyny czy wisfatyny, które mogą modulować wydzielanie i działanie insuliny, a także wpływać na gospodarkę lipidową. Przeprowadzone badania proteomiczne polegały na ocenie i porównaniu stężenia betatrofiny i irisiny w grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową. Habilitanta, w powyższej publikacji opisuje szereg badań z obszary transkryptomiki, proteomiki jak też biologii molekularnej. A uzyskane wyniki w pełni potwierdzają jej przypuszczenia, że insulinooporność i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę u pacjentek z GDM prowadzą do wzrostu produkcji betatrofiny będącej stymulatorem proliferacji komórek beta trzustki i wydzielania insuliny.

Kolejne trzy prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego. Są to publikacje, które należą do grupy publikacji poświęconych analizie genetyczno-molekularnych czynników ryzyka chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Obszar zainteresowania Habilitantki w powyższym cyklu publikacji, skupiał się na ocenie związku pomiędzy trzema polimorfizmami rs3761549, rs3761548, rs3761547 genu *FOXP3* a ryzykiem występowania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego MS - (ang. MS, multiple sclerosis). W drugiej z cyklu, habilitantka skupiła się na poszukiwaniu korelacji pomiędzy polimorfizmem rs2476601 genu *PTPN22* a podatnością na zachorowanie na chorobę Graves-Basedowa(ang. GD, Graves' disease). A trzecia, z kolei dotyczyła oceny roli polimorfizmu rs1990760 genu *IFIH1* w patogenezie i obrazie klinicznym trzech chorób o podłożu autoimmunizacyjnym: choroby Graves-Basedowa, stwardnienia rozsianego i cukrzycy typu LADA (ang. Latent autoimmune diabetes).

FOXP3, *PTPN22* i *IFIH1* to trzy geny niezwykle interesujące pod względem ich roli w patogenezie chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Analizy związku ich wariantów genetycznych z





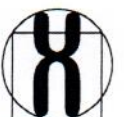
etiopatogenezą i obrazem klinicznym chorób autoimmunizacyjnych stanowi niezwykle ciekawe i obiecujące zadanie badawcze.

Uzyskane wyniki pogłębiają wiedzę na temat roli czynników molekularnych w patogenezie stwardnienia rozsianego. Co więcej, mogą być pomocne w opracowaniu nowych i bardziej efektywnych metod klinicznej kontroli odpowiedzi immunologicznej.

Powyższe analizy oraz otrzymane wyniki, choć nie tak rewelacyjne jak zakładała Habilitantka, jednak zainspirowały Ja do kontynuacji prac i poszerzenia wiedzy na temat wariantów patogennych, zlokalizowanych w genach mogących i/lub mających zaangażowanie w etiopatogenezę chorób kompleksowych.

Ostatnia z cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, jest dopełnieniem badań prowadzonych przez Habilitantkę. Pozostając w nurcie badań chorób wieloczynnikowych o dużym poziomie skomplikowania. Powyższa publikacja, która jest populacyjnym badaniem oceniającym częstość występowania patogennych wariantów w genach odpowiedzialnych za zwiększenie ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej w populacji osób z regionu Podlasia. Świetnie uzupełnia i stanowi kolejny element układanki genetyka-transkryptomika-proteomika, uzmysławiając jak trudny i skomplikowany a zarazem ciekawy jest to obszar badań. Identyfikowany, patogenny wariant genu *FII* w populacji północno-wschodniej Polski występuje rzadziej niż w populacjach europejskich, a przydatność kliniczna oceny obecności wariantów dziedzicznej zakrzepicy może mieć wartość predykcyjną dla przyszłych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, konkluduje w swej pracy habilitantka.

W podsumowaniu, Habilitantka stwierdza że powyższe prace przyczyniły się do głębszego poznania patomechanizmów chorób kompleksowych. Z czym w pełni się zgadzam, dodając jeszcze udział Habilitantki w tworzeniu paneli diagnostycznych, implikacja różnych technik do pełnej oceny patogenności zaangażowanych genów jak i wieloetapowe i wielopłaszczyznowe podejście do oceny podłoża genetycznego, proteomicznego i transkryptomicznego, pokazuje niezwykle upór i zaangażowanie w prace i rzetelność otrzymywanych wyników.



Ocena pozostałego dorobku naukowego.

Od początku swojej kariery naukowej, to jest od czasu w Studenckiego Kola Naukowego przy Zakładzie Immunologii Akademii Medycznej w Białymstoku, poprzez kolejne stopnie kariery. Po prace w chwili obecnej na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego w Zakładzie Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku obszar zainteresowań Habilitantki to genetyka ale też jej rozwinięcie tj. transkryptomika, proteomika co w sposób unikalny dopełnia opisu stanu klinicznego pacjentów. A jednocześnie podnosi poziom przeprowadzanej diagnostyki na wyżyny kompetencji i kompletność prowadzonych badań. Zaangażowanie Habilitantki znalazło odzwierciedlenie w licznych publikacjach.

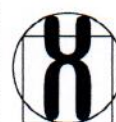
Efektom prowadzonych przez habilitantkę prac naukowo-badawczych są liczne publikacje. Jest ona autorem i/lub współautorem 65 prac oryginalnych, dwu poglądowych, szeregu doniesień ustnych i plakatowych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Habilitantka może się pochwalić sumarycznym współczynnikiem oddziaływania **IF = 124,618, liczbą cytowani 592 wg SCOPUS, indeks Hirscha Web of Science wynosi 15.**

Była wykonawca w siedmiu grantach Narodowego Centrum Nauki, 55 prac statutowych z dotacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz trzech projektów finansowanych z Funduszy Europejskich. Jest laureatka licznych nagród i wyróżnień naukowych za wkład w rozwój i prowadzenie prac badawczych.

Ocena dorobku organizacyjnego, popularyzatorskiego i dydaktycznego.

Habilitantka może się pochwalić licznymi współpracami z ośrodkami z kraju i zagranicy. Lista Instytucji jak i referencyjnych Ośrodków naukowych z którymi habilitantka stale utrzymuje kontakty współprac naukowych jest imponująca.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Genetyki, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka. Również jej zaangażowanie w działalność dydaktyczną i szkoleniową zasługuje na podkreślenie. Jest wykładowcą na kursach szkoleniowych i stażach wymaganych do specjalizacji z Laboratoryjnej Genetyki Medycznej. Prowadzi liczne zajęcia dydaktyczne ze studentami wydziału lekarskiego, analityki medycznej, kosmetologii, pielęgniarstwa, położnictwa, fizjoterapii oraz studentów anglojęzycznych z II i V roku Wydziału Lekarskiego – English Division.





Podsumowanie.

Podsumowując, badania zaprezentowane przez habilitantkę w osiągnięciu naukowym pozwoliły na wieloaspektowe udoskonalenie i rozwój diagnostyki genetycznej chorób kompleksowych. Powyższe prace przyczyniły się do głębszego poznania roli podłoża genetycznego ale też transkryptomiki i proteomiki, ukazując złożony charakter rozwoju badanych zagadnień. Udział Habilitantki w rozszerzeniu diagnostyki, implikacja różnych technik do pełnej oceny patogenności zaangażowanych genów jak i wieloetapowe i wielopłaszczyznowe podejście do oceny podłoża genetycznego, pokazuje niezwykle upór i zaangażowanie w prace i rzetelność otrzymywanych wyników.

Wniosek Końcowy.

Po szczegółowej analizie osiągnięcia naukowego i całego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego stwierdzam, że dr n. medycznych Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek jest uznanym i cenionym specjalistą w zakresie genetyki, identyfikacji podłoża genetycznego chorób kompleksowych, samodzielnie prowadzi projekty badawcze, nawiązuje współpracy z ośrodkami w kraju i zagranicą, efektywnie współpracuje zarówno z diagnostami jak i klinicystami wspierając ich swą wiedzą i doświadczeniem. **Uważam że habilitantka jest doskonale przygotowana do funkcji samodzielnego pracownik nauki i spełnia wymogi stawiane osobom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego**, zapisane w art. 219 ustawie z 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021r., poz.478). W związku z powyższym wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. medycznych Natalię Wawrusiewicz-Kurylonek do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Przedstawiona mi do oceny osiągnięcie naukowe pt. ” Ocena roli czynników genetyczno-molekularnych w etiopatogenezie i obrazie klinicznym chorób kompleksowych” **w pełni kwalifikuje się do wyróżnienia** ze względu na swój nowatorski i kompleksowy charakter prezentowanej diagnostyki genetycznej pacjentów z chorobami kompleksowymi. Jej złożoność, wieloetapowość i różnorodność analiz wariant genowy- fenotyp kliniczny - terapia. Wykorzystanie najnowszych technik genetyki molekularnej oraz powiązań analiz transkryptomicznych stawia powyższe osiągnięcie na najwyższym stopniu podium. Nie zapominając o pełnym udokumentowaniu powyższych doniesień w formie wysoko cytowanych publikacji (IF 12,001).

Kierownik
Katedry Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej
Zakładu Genetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec

Katedra Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 272 57 67
e-mail: katedra.genetyki@umed.lodz.pl

